

UNIVERSITE PARIS VAL DE MARNE
FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

ANNEE 1971

N^o 40

THESE
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

CLAUDE-JAMES S O U S S Y

EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

né le 3 Avril 1946

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE :

LE TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE DES INFECTIONS
DUES AU BACILLE PYOCYANIQUE

Président : Monsieur le Professeur BEAUMONT

UNIVERSITE PARIS VAL DE MARNE

FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

ANNEE 1971

N°

THESE

pour

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(diplôme d'état)

par

Claude-James SOUSSY

Externe des Hôpitaux de Paris

né le 3 Avril 1946

présentée et soutenue publiquement

le

LE TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE DES INFECTIONS

DUES AU BACILLE PYOCYANIQUE

Président: Monsieur le Professeur BEAUMONT

UNIVERSITY OF LEIDEN

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF LEIDEN

10

1000

THESE

1000

1000

UNIVERSITY OF LEIDEN

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF LEIDEN

1000

1000

UNIVERSITY OF LEIDEN

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF LEIDEN

1000

UNIVERSITY OF LEIDEN

1000

UNIVERSITY OF LEIDEN

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF LEIDEN



UNIVERSITY OF LEIDEN

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF LEIDEN

1000

1000

UNIVERSITY OF LEIDEN

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF LEIDEN

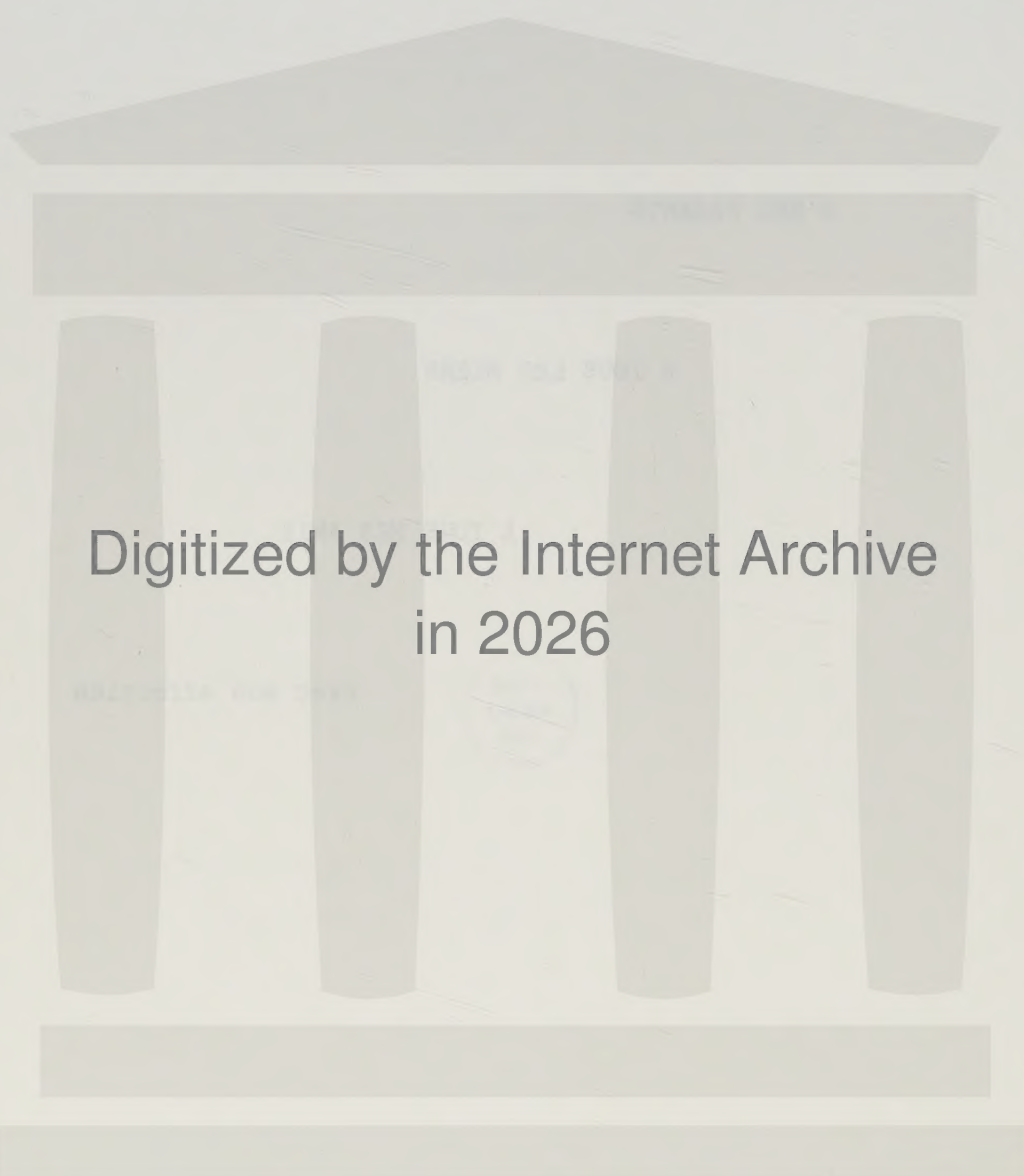
1000

A MES PARENTS

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

Avec mon affection



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550410_0008

A Monsieur le Professeur BEAUMONT,

Président de l'Université Paris Val de Marne

Médecin de l'hôpital Henri Mondor

Qui nous a fait le privilège d'accepter la
présidence de notre jury de thèse.

Nous lui exprimons nos sincères remerciements
et l'assurons de notre déférence.

A Monsieur le Professeur agrégé DUVAL,
Biologiste de l'hôpital Henri Mondor

Qui nous a témoigné sa confiance et nous
a généreusement accordé, au cours de ses ensei-
gnements universitaire et hospitalier, le béné-
fice de son érudition.

Nous le prions de croire à notre profonde
reconnaissance et à notre respectueux attache-
ment.

A Monsieur le Professeur LEPERCQ,
Médecin de l'hôpital Léon Bernard

Nous sommes profondément touché par les marques d'intérêt qu'il nous a témoignées.

Nous le prions de croire à notre entier dévouement.

A Monsieur le Docteur SOLLE,

Chef du Service de Biologie
du Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil

Qui nous a accueilli avec bienveillance dans
son service et a su, en maintes circonstances,
nous prodiguer ses conseils et ses encouragements.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de
notre vive gratitude et de notre profond respect.

A Monsieur le Docteur MATHIEU-SAINTE-LAURENT,
Biologiste-assistant des Hôpitaux,
Chef de Travaux à la Faculté

Dont l'aide nous a été précieuse dans la réalisation de ce travail.

A nos Maîtres :

Monsieur le Professeur DUVAL

Monsieur le Professeur GONNARD

Monsieur le Professeur LEPERCQ

Monsieur le Professeur MERCADIER

Monsieur le Professeur SIGUIER

Monsieur le Docteur DEMASSIEUX

Monsieur le Docteur MARLAND

Monsieur le Docteur SCHWOB

Monsieur le Docteur SOLLE

INTRODUCTION

La résistance des bactéries aux antibiotiques pose un problème quotidien, non seulement au bactériologiste qui étudie in vitro le comportement des souches vis-à-vis des diverses substances antibactériennes, mais aussi au clinicien qui peut se heurter à des échecs thérapeutiques en l'absence de tests de sensibilité.

L'évolution vers la résistance des espèces bactériennes s'accroît avec l'emploi des antibiotiques : la conséquence de ce fait en est que certaines bactéries ont pris une place très importante en pathologie infectieuse en raison de leur adaptation rapide. Ceci est le cas des Staphylocoques, de nombreuses Entérobactéries, des Moraxelles, mais aussi en premier lieu du bacille pyocyanique.

Tenter de résoudre ce problème de la résistance des bactéries peut se faire de deux façons :

- Le recours au laboratoire de bactériologie,
- La mise au point de nouvelles substances antibactériennes.

1) Le recours au laboratoire de bactériologie devient en effet chaque jour davantage indispensable, non seulement pour isoler et identifier

le germe responsable d'une infection, mais encore et surtout pour étudier in vitro sa sensibilité aux antibiotiques. Cette étude, qui comporte dans les cas habituels l'antibiogramme standard par la méthode des disques, doit se compléter dans les infections graves par d'autres tests : ainsi, l'étude du pouvoir bactéricide des antibiotiques isolés et associés deux à deux, l'étude du pouvoir bactériostatique et bactéricide du sérum ou du liquide céphalo-réchinien.

2) La découverte ou la synthèse de nouveaux antibiotiques tentent de pallier les insuffisances des drogues existantes. L'histoire des pénicillines semi-synthétiques est à ce propos très démonstrative.

Au sein de ce groupe est née récemment la carbénicilline ; elle est la première à posséder une action certaine sur les *Proteus* indole positif et sur *Pseudomonas aeruginosa*.

L'étude qui fait l'objet de ce travail est précisément consacrée à ce dernier germe, dont la polyrésistance est un des principaux caractères. Les infections à *Pseudomonas aeruginosa* représentent en effet actuellement un des problèmes les plus sérieux de la pathologie infectieuse en raison de leur fréquence et de leur gravité. Un grand nombre d'entre elles sont des infections générales sévères dont le pronostic reste sombre : les échecs thérapeutiques sont encore fréquents malgré les progrès réalisés dans le domaine de l'antibiothérapie.

Trois facteurs essentiels sont à l'origine de cet accroissement des infections à *Pseudomonas aeruginosa*. Ils sont d'ailleurs intriqués dans bien

1) Le développement de plus en plus important de l'antibiothérapie qui, en créant des déséquilibres de flore, permet d'opérer une véritable sélection des germes. C'est le cas pour le bacille pyocyanique, considéré avant l'apparition de la pénicilline comme un banal saprophyte.

2) La multiplication des explorations instrumentales dans les domaines médical, chirurgical et dans les manoeuvres de réanimation : l'utilisation d'un matériel varié et important par un personnel s'occupant de plusieurs malades est ainsi un sérieux facteur de propagation pour le germe. D'autre part, certaines investigations se font souvent sous une antibiothérapie dite de couverture qui, dans certains cas, loin d'apporter une sécurité, est un facteur supplémentaire pour le développement de germes résistants.

3) Le terrain sur lequel surviennent le plus fréquemment les infections à *Pseudomonas aeruginosa* est encore un élément favorable à ce germe : en effet, il s'agit de malades affaiblis, débilités, atteints d'affections souvent graves telles les hémopathies, d'enfants porteurs de malformations. Ils bénéficient des progrès croissants de la thérapeutique, ce qui conduit à prolonger leur survie et à tenter chez eux des explorations naguère impossibles.

Ainsi, le bacille pyocyanique, dont le milieu hospitalier est un lieu d'hébergement privilégié, peut se développer en toute quiétude et contaminer le personnel soignant autant que le matériel utilisé.

La lutte contre les infections dont il est la cause est ainsi difficile à mener et peut s'envisager sur un plan prophylactique et sur un plan thérapeutique.

C'est à ce dernier aspect du problème que nous nous attacherons ici en tentant de préciser quels sont actuellement les antibiotiques actifs contre le bacille pyocyanique et quelle est leur valeur thérapeutique.

Notre travail se divise en quatre parties :

Dans la première sont étudiés les caractères généraux du bacille pyocyanique ainsi que son comportement vis-à-vis des antibiotiques.

La deuxième partie est constituée par notre contribution expérimentale qui comprend l'étude in vitro des antibiotiques et des associations d'antibiotiques actifs sur le bacille pyocyanique.

La troisième partie est consacrée à la discussion des résultats que nous avons obtenus, en fonction des travaux antérieurs, des données pharmacocinétiques et de la toxicité relative des différents produits. En ce qui concerne la carbénicilline, nous rapportons les résultats des dosages de cet antibiotique que nous avons effectués chez des sujets traités dans différents services de l'Hôpital Henri Mondor.

Enfin, dans la quatrième partie, nous analysons un certain nombre d'observations cliniques concernant des malades porteurs d'infections à bacille pyocyanique.

P R E M I E R E P A R T I E

Le bacille pyocyane

- Généralités
- Comportement vis-à-vis des antibiotiques.

CHAPITRE I

RAPPEL DES CARACTERES MICROBIOLOGIQUES

La découverte du bacille pyocyanique est due à GESSARD (65) qui en 1882 l'a isolé pour la première fois dans un pus qui colorait en bleu un pansement.

Il a été successivement dénommé (47) :

Bacterium aeruginosum (SCHROETER, 1872)

Bacillus pyocyaneus (GESSARD, 1882)

Pseudomonas pyocyaneae (MIGULA, 1895)

Suivant la classification de PREVOT (130), *Pseudomonas aeruginosa* se situe ainsi :

Embranchement :	Schizomycètes
Sous-embranchement :	Eubacteria
Classe :	Asporulales
Ordre :	Bacteriales
Famille :	Pseudomonadaceae
Tribu :	Pseudomonadeae
Genre :	<i>Pseudomonas</i>
Espèce :	<i>aeruginosa</i> .

La découverte du bacille pyocyane est due à GESSARD (65) qui en 1882 l'a isolé pour la première fois dans un pus qui colorait en bleu un pansement.

Il a été successivement dénommé (47) :

Bacterium aeruginosum (SCHROETER, 1872)

Bacillus pyocyaneus (GESSARD, 1882)

Pseudomonas pyocyaneae (MIGULA, 1895)

Suivant la classification de PREVOT (130), *Pseudomonas aeruginosa* se situe ainsi :

Embranchement :	Schizomycètes
Sous-embranchement :	Eubacteria
Classe :	Asporulales
Ordre :	Bacteriales
Famille :	Pseudomonadaceae
Tribu :	Pseudomonadeae
Genre :	<i>Pseudomonas</i>
Espèce :	<i>aeruginosa</i> .

1) Morphologie

A l'examen microscopique, *Pseudomonas aeruginosa* se présente sous la forme d'un fin bâtonnet long de 1 à 3 μ et large de 0,5. C'est un bacille extrêmement mobile, se déplaçant rapidement ; cette mobilité est due à un seul flagelle, implanté à l'une des extrémités du corps bactérien. Le bacille lui-même ne prend pas la coloration de Gram. Quant au flagelle, on le met en évidence par diverses méthodes de coloration dont la plus utilisée est celle de Rhodes (133).

Dans les cultures de plus de 24 heures, on peut observer des formes plus longues ou filamenteuses et à protoplasme granuleux.

2) Habitat

Il est très répandu : on rencontre le bacille pyocyanique dans l'air, l'eau et le sol où son rôle dans la dégradation des substances organiques est très important. Il est retrouvé sur la peau et les muqueuses ainsi que dans la flore intestinale de l'homme et de certains animaux.

3) Culture

Pseudomonas aeruginosa est un germe sans exigence particulière ; il ne demande aucun milieu spécial et sa culture est très facile en bouillon ou sur gélose usuels.

Sa tolérance thermique est très grande puisqu'on peut le cultiver entre 5 et 41 degrés avec cependant un maximum à 37°. Sa zone de tolérance au pH est également large : 6,5 à 7,5.

Cultivé en milieu liquide, on obtient après 24 heures un trouble homogène ; mais il se forme à la surface du bouillon un voile s'épaississant progressivement pour se fragmenter ensuite en un dépôt glaireux qui tombe au fond du tube.

1) Morphologie

A l'examen microscopique, *Pseudomonas aeruginosa* se présente sous la forme d'un fin bâtonnet long de 1 à 3 μ et large de 0,5. C'est un bacille extrêmement mobile, se déplaçant rapidement ; cette mobilité est due à un seul flagelle, implanté à l'une des extrémités du corps bactérien. Le bacille lui-même ne prend pas la coloration de Gram. Quant au flagelle, on le met en évidence par diverses méthodes de coloration dont la plus utilisée est celle de Rhodes (133).

Dans les cultures de plus de 24 heures, on peut observer des formes plus longues ou filamenteuses et à protoplasme granuleux.

2) Habitat

Il est très répandu : on rencontre le bacille pyocyanique dans l'air, l'eau et le sol où son rôle dans la dégradation des substances organiques est très important. Il est retrouvé sur la peau et les muqueuses ainsi que dans la flore intestinale de l'homme et de certains animaux.

3) Culture

Pseudomonas aeruginosa est un germe sans exigence particulière ; il ne demande aucun milieu spécial et sa culture est très facile en bouillon ou sur gélose usuels.

Sa tolérance thermique est très grande puisqu'on peut le cultiver entre 5 et 41 degrés avec cependant un maximum à 37°. Sa zone de tolérance au pH est également large : 6,5 à 7,5.

Cultivé en milieu liquide, on obtient après 24 heures un trouble homogène ; mais il se forme à la surface du bouillon un voile s'épaississant progressivement pour se fragmenter ensuite en un dépôt glaireux qui tombe au fond du tube.

En milieu solide, le bacille pyocyanique peut donner après 24 heures des colonies d'aspects différents :

- Type S : rondes, lisses, bombées : ce sont les plus fréquentes
- Type M : muqueuses : moins fréquentes
- Type R : plates, ternes, à bords irréguliers
- Type SR : qui associe un centre S à une bordure R

Quel que soit le mode de culture, il s'en dégage une odeur aromatique particulière, comparée à celle de la fleur du tilleul ou du seringia.

D'autre part, il existe une pigmentation caractéristique qui apparaît en gélose au niveau des colonies et diffuse dans le milieu : en bouillon, elle apparaît en surface et diffuse dans la profondeur.

4) Pigmentation

Pseudomonas aeruginosa peut élaborer quatre pigments :

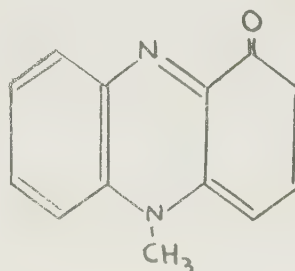
- La pyocyanine :

C'est un pigment bleu, soluble dans l'eau et le chloroforme ; l'évaporation d'une solution chloroformique permet d'obtenir des cristaux bleus en aiguille orientés en étoile (49).

Elle se comporte comme un indicateur de pH en solution aqueuse : en effet, si elle est bleue en milieu alcalin, elle est rouge en milieu acide.

Elle se comporte aussi comme un indicateur d'oxydo-réduction et donne un leuco dérivé incolore en milieu réducteur pour rH inférieur à 50 m V.

La formule est la suivante (49) :



C'est l' α oxy N méthyl phénazine.

Par oxydation, elle se transforme en un pigment jaune, la pyoxanthose.

- la pyoverdine :

C'est un pigment vert fluorescent soluble dans l'eau mais pas dans le chloroforme.

Elle se comporte également comme un indicateur de pH et de rH.

- les autres pigments :

Rouge ou erythrogène et noir ou mélanogène sont plus rarement rencontrés.

Il faut souligner que la pyocyanine à elle seule est caractéristique de *Pseudomonas aeruginosa*, la pyoverdine pouvant être produite par des espèces non pathogènes telles *Pseudomonas fluorescens* ; pour mettre en évidence la pyocyanine, il suffit d'ajouter un peu de chloroforme à la culture ; elle seule s'y dissout et le colore en bleu (49).

D'autre part, la production de pigments peut varier avec les milieux de culture ; ainsi certaines souches, bien qu'ayant tous les autres caractères du bacille pyocyanique, peuvent ne pas colorer les milieux courants.

On utilise alors, afin de mettre les pigments en évidence, les milieux de KING A et B (85). (milieu A pour la pyocyanine et milieu B pour la pyoverdine).

(5) Métabolisme

A) *Pseudomonas aeruginosa* est un germe aérobic strict : l'oxygène est indispensable à sa culture ; pour rechercher ce caractère, il est nécessaire d'utiliser des milieux dont aucun n'est capable de céder de l'oxygène ; ainsi, il faut éviter la présence de nitrates qui permettraient au bacille pyocyanique de cultiver dans la zone d'anaérobiose car il est capable d'utiliser des nitrates comme accepteur d'hydrogène en les réduisant en azote gazeux (respiration des nitrates).

La gélose VF, qui ne contient pas de nitrates, régénérée et ensemencée sur toute sa hauteur permet de constater que le germe ne se développe qu'à la partie toute supérieure du milieu en contact avec l'air.

Pseudomonas aeruginosa possède un équipement d'enzymes capable d'utiliser l'oxygène directement ; parmi eux, la catalase et la peroxydase sont habituelles chez les bactéries Gram négatif.

Par contre, la recherche de l'oxydase et de la cytochrome-oxydase, que possède également *Pseudomonas aeruginosa*, présente un grand intérêt ; leur connaissance a transformé l'étude des bacilles Gram négatif (27).

La teneur du bacille pyocyanique en cytochrome-oxydase est importante ; on peut mettre cette enzyme en évidence par une technique très simple : il suffit de déposer sur une colonie une goutte de chlorhydrate ou d'oxalate de diméthyl-para-phénylène-diamine pour que la colonie devienne rouge puis rapidement rose (49).

B) Le métabolisme glucidique se fait par voie oxydative ; on doit utiliser pour son étude le milieu de HUGH et LEIFSON (82) ou le milieu M.E.V.A.G. qui en dérive.

Divers sucres peuvent être ainsi étudiés :

Pseudomonas aeruginosa est : glucose + , D-arabinose + , lactose - , rhamnose - , saccharose - . Le caractère citrate + peut être rapproché du métabolisme des glucides.

C) L'étude du métabolisme lipidique permet de mettre en évidence une lécithinase sur gélose au jaune d'oeuf.

D) *Pseudomonas aeruginosa* possède un fort pouvoir protéolytique ; celui-ci se manifeste par la liquéfaction de la gélatine ou du sérum



de boeuf coagulé ; le lait tournesolé est peptonisé.

Il faut noter aussi que la plupart des souches sont hémolytiques.

Les autres caractères en rapport avec le métabolisme protidique sont les suivants :

- Uréase + sur milieu de Christensen, très souvent sur milieu de FER-
GUSON,
- Tryptophane désaminase -- ,
- Lysine décarboxylase -- ,
- Indole -- ,
- H_2S -- , certaines souches pouvant en donner dans des conditions parti-
culières (150),
- Réduction des nitrates en azote gazeux;
- Production de NH_3
- hydrolyse de l'arginine.

6) Structure antigénique et lysotypie

Il faut rappeler que c'est avec le bacille pyocyanique qu'a été découvert le phénomène de l'agglutination, par CHARRIN et ROGER en 1889.

Actuellement, on caractérise les différents groupes par des réactions d'agglutination sur lame au moyen de sérum de lapins hyperimmunisés ; il existe 13 groupes antigéniques O et 3 sous-groupes dans les groupes 2 et 5 (72) ; *Pseudomonas aeruginosa* possède aussi des antigènes flagellaires.

La détermination du groupe antigénique O est fondamentale dans la remontée de la filière épidémiologique des infections hospitalières à *Pseudomonas aeruginosa* ; elle permet d'en découvrir l'origine et éventuellement d'éliminer les bacilles pyocyaniques des porteurs sains, non responsables.

Le lysotypie est effectuée dans des laboratoires spécialisés mais

la propriété lysogène d'un grand nombre de souches rend difficile l'étude de l'action des bactériophages.

7) Endotoxine

Elle a été mise en évidence dans l'autolysat de culture de *Pseudomonas aeruginosa* par HOMMA et ses collaborateurs (80), en 1958; elle a été séparée par électrophorèse en deux composés :

- le composé I est la fraction essentielle, toxique, antigénique,
- le composé II est un complexe ADN - ARN polyribose phosphaté.

8) Propriétés antibactériennes

La présence de pus bleu sur une plaie était autrefois considéré comme un facteur de bon pronostic, ceci semblant gêner l'apparition d'une infection à d'autres germes ; il s'agissait d'un exemple d'antagonisme microbien.

C'est SCHOENTAL (142) qui en 1941 identifia chez *Pseudomonas aeruginosa* trois produits antibactériens :

- la pyocyanine, fortement bactéricide à doses toxiques pour la souris,
- l' α oxyphénazine,
- le bactériolytic factor, extrait d'une culture de deux à trois mois.

D'autre part, JACOB en 1954 a mis en évidence les pyocines, variétés des "bactériocines", substances produites par certaines bactéries et uniquement actives contre des bactéries de la même espèce. Il faut toutefois signaler que ces propriétés n'ont pas d'applications pratiques.

9) Conclusion

Le diagnostic de *Pseudomonas aeruginosa* se fait donc sur plusieurs caractères essentiels :

Bacille Gram négatif, assez fin, mobile, aérobie strict, à métabolisme oxydatif, présentant des caractères de pigmentation particuliers et possédant une oxydase et une cytochrome-oxydase.

Pour le distinguer des espèces voisines, on peut également rechercher :

- le caractère monotriche de la ciliature,
- le pouvoir protéolytique,
- la culture à 41° C,
- la réduction des nitrates en azote gazeux.

- 24 -

Le pouvoir pathogène de *Pseudomonas aeruginosa* a été étudié expérimentalement chez l'animal ; mais c'est essentiellement en clinique humaine que nous l'évoquerons.

1) Pouvoir pathogène expérimental

Son étude n'est pratiquement plus utilisée au laboratoire ; en effet, il est très différent d'une souche à l'autre et sans rapport avec le pouvoir pathogène naturel.

Un ml de culture en bouillon injecté par voie intra-veineuse provoque chez le lapin après 12 à 48 heures des phénomènes toxiques souvent mortels ; une dose moindre détermine une paralysie du train postérieur, puis l'infection se généralise et apparaissent des abcès multiples, ainsi qu'une congestion du foie et des reins.

Par injection sous-cutanée de quelques ml, on provoque la formation d'une escarre et des manifestations générales, telles amaigrissement ou diarrhée (49).

L'ingestion d'une culture peut entraîner chez le lapin une entérite ulcéreuse.

2) En clinique humaine

Depuis un quart de siècle, la recrudescence des infections à *Pseudomonas aeruginosa* est certaine ; en effet, jusque vers 1945, les publications concernant des cas d'infections générales restent rares, mais depuis cette période et en raison des facteurs favorisants que nous avons évoqués, celles-ci deviennent de plus en plus nombreuses.

On peut tenter de les classer en trois groupes distincts :

- les infections superficielles,
- les infections profondes,
- le cas particulier des infections de l'enfant.

a) les infections superficielles : Elles posent souvent de graves problèmes locaux, mais peuvent être aussi à l'origine d'infections généralisées, notamment de septicémies. On peut distinguer les infections cutanées, oculaires et oto-rhino-laryngologiques.

- Infections cutanées :

Le bacille pyocyanique est souvent un agent de surinfection des plaies, surtout lorsque celles-ci sont mal vascularisées ou mortifiées : c'est le cas des escarres, des ulcérations torpides, des ulcères de jambe, mais aussi des éruptions eczématiformes et de certaines plaies post-opératoires.

Son rôle dans l'infection des brûlures est particulièrement important ; l'hygiène rigoureuse des services de grands brûlés associée aux traitements antibiotiques laissent souvent persister le bacille pyocyanique, si facilement résistant (55) ; les pansements multiples faits chez ces sujets, l'emploi d'un personnel nombreux constituent un facteur de diffusion certain (93).

Ainsi sur un tel terrain, *Pseudomonas aeruginosa*, s'il ralentit la cicatrisation et gêne la prise des greffes peut également favoriser les com-

plications, notamment pulmonaires (76).

L'onxyxis à *Pseudomonas aeruginosa* réalise le syndrome dit de "l'ongl vert", il survient souvent chez des malades dont les mains sont fréquemment immergées (74). Cependant, il a été montré que la coloration de l'ongle provenait d'une diffusion du pigment élaboré par le germe.

L'infection des espaces interdigitaux est favorisée par l'augmentation de l'humidité et de la température ; l'usage des substances topiques antibactériennes inhibant la flore Gram positif est un facteur favorisant.

On a évoqué l'existence d'un phénomène de SCHWARTZMANN dans les infections cutanées à *Pseudomonas aeruginosa* en raison des similitudes observées dans leurs manifestations respectives (74).

- Infections oto-rhino-laryngologiques :

Ce sont essentiellement des otites négligées surinfectées ; leur évolution est prolongée, et ainsi peuvent survenir des mastoïdites, une nécrose des osselets ou une méningite purulente (28).

Si l'individualité de ces otites est démontrée par la culture du germe, il faut noter que celui-ci peut être mis en évidence par culture à partir de 1 à 2 p. 100 des canaux auditifs externes sains.

- Infections oculaires :

Le bacille pyocyannique peut exister à l'état saprophyte dans les culs-de-sac conjonctivaux ; il prolifère alors dans certaines conditions favorables.

Les infections oculaires peuvent ainsi réaliser une kératite ulcéreuse ou bien des lésions plus délabrantes, conduisant parfois à l'énucléation.

LAFIX et ses collaborateurs (92) ont observé une fonte purulente de l'oeil chez un enfant de 2 ans $\frac{1}{2}$ après une kératite ulcéreuse survenue au décours d'une rougeole.

On peut voir aussi des surinfections des lésions cornéennes qui existent dans l'herpès et le zona.

VIC - DUPONT et ses collaborateurs (163) citent le cas des ulcérations cornéennes survenant chez des malades de réanimation respiratoire dont l'occlusion des yeux est rendue impossible par une maladie neurologique ou un tétanos curarisé.

b) Les infections profondes : Nous y distinguerons les localisations respiratoires, urinaires, méningées et les septicémies.

- Localisations respiratoires:

Elles réalisent différents tableaux : pneumopathies abcédées, broncho-pneumonies, pleurésies purulentes, pyopneumothorax. Si elles peuvent être primitives, elles ont souvent pour cause une infection de la sphère O.R.L. ou font suite à une manoeuvre instrumentale.

LAFIX et ses collaborateurs (92) ont observé des surinfections respiratoires à bacille pyocyanique dans 5 cas de rougeole chez des enfants malnutris en pays tropical.

Le cas des services de réanimation est particulier puisque les complications pulmonaires surviennent chez des malades trachéotomisés, habituellement entre 5 et 15 jours après l'ouverture de la trachée (163). Il faut cependant remarquer que le germe est retrouvé avec une égale fréquence chez les malades trachéotomisés n'ayant pas développé d'infection.

D'autre part, VIC - DUPONT et ses collaborateurs (163) attribuent un certain rôle à la maladie initiale : en effet, le tétanos et les comas



toxiques prédisposeraient plus facilement que la poliomyélite ou le syndrome de GUILLAIN - BARRE à la survenue des surinfections pulmonaires.

- Localisations urinaires :

Ces infections sont aussi le plus fréquemment d'origine exogène. Le matériel d'endoscopie et les sondes constituent souvent la source de contamination, d'une part, en raison de la difficulté de leur stérilisation, et, d'autre part, à cause des traumatismes créés sur la muqueuse.

Le rôle de la stase sur un appareil sécréteur altéré doit être rappelé ; les explorations endoscopiques qui sont ici tellement nécessaires sont aussi bien plus redoutables qu'ailleurs (149).

Cliniquement, l'infection urinaire à *Pseudomonas aeruginosa* peut être latente et seulement découverte par un examen des urines qui objective une bactériurie ; celle-ci ne doit pas être négligée car, sans traitement antibiotique adapté, elle pourrait être à l'origine d'une pyélonéphrite ou d'une dissémination sanguine.

L'infection peut aussi réaliser le tableau habituel des infections urinaires ou bien se révéler seulement lors d'un accident septicémique.

Il faut signaler ici l'importance du bocal d'urines comme vecteur des infections à *Bacille pyocyanique*, par les microbrouillards produits à son entourage (161).

- Localisations méningées :

Elles sont très souvent secondaires à une agression instrumentale : ponction lombaire (122), myélographie, intervention neuro-chirurgicale ; mais elle peuvent aussi succéder à une infection localisée ; otite moyenne, mastoïdite, sinusite, ou constituer une localisation métastatique survenant au décours d'un passage du germe dans le sang (96).

Leur pronostic initial est grave et de nombreuses observations font

état du pourcentage élevé de décès dont elles sont responsables.

Les symptômes cliniques ne diffèrent guère de ceux observés dans les autres types de méningite ; cependant, certaines nuances cliniques sont à signaler :

- existence d'une distension abdominale,
- signes oculaires (diplopie avec strabisme, mydriase, baisse de l'acuité visuelle),

- Septicémies :

Les premières observations de septicémies à bacille pyocyanique ont suivi de près la découverte de ce germe par GESSARD (65) en 1882. Mais jusqu'en 1947, les publications en rapportant sont restées peu fréquentes ; actuellement, elles sont courantes en milieu hospitalier.

Leur fréquence parmi les septicémies à bacilles Gram négatif est diversement appréciée : sur 503 cas rapportés, MONSALLIER (108) en compte 13,6 p. 100 ; ce chiffre varie cependant avec la porte d'entrée de l'infection ; ainsi en réanimation et dans les suites opératoires, on en trouverait 36 p. 100. (108)

Toutes les localisations superficielles ou profondes d'infections à *Pseudomonas aeruginosa* peuvent constituer le point de départ d'une septicémie ; il faut y ajouter cependant :

- le cathéter veineux et le flacon de sang ou de soluté souillé,
- les plaies ombilicales chez le nourrisson.

Le tableau clinique de ces septicémies n'a rien de bien spécifique ; cependant le diagnostic peut être évoqué avant l'hémoculture dans trois circonstances :

- si l'on possède des notions étiologiques,
- si la numération formule sanguine montre, à l'encontre de la plupart des septicémies, une leucopénie et une thrombocytopénie,

- s'il existe un ecthyma gangréneux de Ehlers.

Ce dernier est souvent considéré comme pathognomonique de la septicémie à *Pseudomonas aeruginosa* (74) ; cependant d'autres pensent qu'en raison de sa rareté, il n'apporte aucun avantage diagnostique.

Il siège préférentiellement dans la zone ano-génitale, mais on peut aussi le retrouver sur le tronc, à la face interne des cuisses ou au niveau des aisselles.

La lésion est d'abord maculaire, puis papulaire et vésiculaire ; les vésicules sont tendues, entourées d'un anneau érythémateux étroit ; leur contenu, où l'on peut retrouver le germe, devient laiteux ou hémorragique avant la rupture qui laisse alors persister une ulcération reposant sur une base nécrotique entourée d'une zone d'induration.

La mortalité au cours des septicémies à bacille pyocyanique est importante et atteint 40 à 50 p. 100, d'autre part, 20 p. 100 se compliquent de choc endotoxique.

c) Les infections de l'enfant : Comme chez l'adulte, on retrouve ici un certain nombre d'étiologies identiques à l'origine de l'infection à bacille pyocyanique.

Dans le second âge, certaines conditions y prédisposent cependant : C'est le cas de la mucoviscidose, de certaines malformations rénales ou digestives, des hémopathies (159).

Parmi les nourrissons, ce sont essentiellement les prématurés, les débiles et les hypotrophiques qui sont atteints, souvent au cours de redoutables épidémies de crèche dont l'évolution est prolongée et imprévisible.

BASSETT et ses collaborateurs (12) rapportent 157 cas d'infections néo-natales dues à une seule et même souche survenues chez des enfants ayant séjourné sous incubateurs ; le germe fut retrouvé dans deux appareils d'aspiration différents dont les auteurs reconnaissent la difficulté de stérilisation.

Sur le plan clinique, on peut distinguer deux aspects au cours des infections généralisées (28) :

- une forme "typhoïde" avec fièvre élevée et déshydratation,
- une forme septico-pyohémique où l'on rencontre diverses localisations :
 - . cutanées, avec en particulier ecthyma gangréneux,
 - . méningées dont l'existence aggrave le pronostic,
 - . gastro-intestinales : plus particulières au nourrisson.

La gastro-entérite à bacille pyocyanique peut d'ailleurs s'observer isolément ; LAFAIX et ses collaborateurs (92) décrivent 7 cas chez des enfants de 9 mois à 2 ans dont 5 ont évolué favorablement ; les 2 décès sont survenus par déshydratation intense et collapsus chez 2 enfants mal-nutris dont un avait auparavant fait une rougeole compliquée.

La gravité des infections à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'enfant est confirmée par AMIEL et ses collaborateurs (4) qui sur 18 cas d'infections diverses ont observé 14 décès dont 2 survenus après contamination foeto-maternelle certaine dans un cas : ici le germe trouvé chez l'enfant et la mère était le même.

3) Conclusion

L'infection à *Pseudomonas aeruginosa* peut réaliser chez l'homme des tableaux cliniques très variés ; leur étiologie ne peut être affirmée que par l'isolement du germe.

Leur traitement, à côté d'un éventuel geste chirurgical sur le foyer causal, consiste en une antibiothérapie adaptée. C'est le problème que nous allons maintenant aborder.

CHAPITRE III

EVOLUTION ET NIVEAU ACTUEL DE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Pseudomonas aeruginosa se place actuellement parmi les bactéries dont la résistance aux antibiotiques pose le plus de problèmes en thérapeutique ; dans ce chapitre, nous suivrons l'évolution de cette résistance avant d'en situer le niveau actuel ; nous tenterons d'en analyser les mécanismes.

1) Evolution

CHABBERT (41) en 1959 remarquait que les 4/5 des souches de Pseudomonas aeruginosa n'étaient plus sensibles qu'aux antibiotiques de la famille polymyxine-colistine. Cette constatation constituait la synthèse d'un certain nombre de travaux, eux-mêmes confirmés ensuite par des publications ultérieures.

L'évolution du bacille pyocyanique vers la résistance est particulièrement nette en ce qui concerne les oligosaccharides, les tétracyclines et le chloramphénicol.

a) Les oligosaccharides : C'est l'évolution de la sensibilité à la streptomycine qui a été surtout bien étudiée.

Pour WRIGHT et ses collaborateurs (175), en 1954, le pourcentage de souches résistantes à 400 mcg/ml passe de 13 à 44 p. 100 en 6 ans.

WAISBREN et ses collaborateurs (169) notent un phénomène analogue en comparant des résultats de 1956 à 1958.

En 1955, SANFORD (140) a comparé la sensibilité aux antibiotiques de 250 souches de bacilles Gram négatif isolées d'infections urinaires en 1953-1954 à celle d'un groupe de 27 souches isolées avant les antibiotiques. En ce qui concerne *Pseudomonas aeruginosa*, 3 souches sur 24 étaient sensibles à 32 mcg/ml ou moins de streptomycine dans le premier groupe ; par contre, sur 5 souches isolées avant les antibiotiques, 4 étaient sensibles à ces mêmes concentrations.

Il faut cependant signaler ici que LUTZ et ses collaborateurs (101) ont inversement noté entre 1953 et 1957 une diminution régulière (81 à 65 p. 100) du pourcentage de souches résistantes.

Dans une étude plus récente, HOSSEINI (81), comparant des résultats observés entre 1964 et 1968 note une évolution importante (26 à 59 p. 100) de la résistance entre 1964 et 1965. De cette dernière année jusqu'en 1968, cet auteur remarque plutôt une stabilisation.

En ce qui concerne les autres oligosaccharides, WRIGHT et ses collaborateurs (175) d'une part entre 1948 et 1954, WAISBREN et ses collaborateurs (169) d'autre part entre 1956 et 1958, ont signalé une évolution vers la résistance à la néomycine. Pour MONNIER et QUERCY (107), ceci s'explique par la résistance croisée entre la streptomycine et ce dernier antibiotique, le rôle des traitements dans cette sélection n'étant pas très net.

Pour la kanamycine, HOSSEINI (81) décrit une diminution relative

de la résistance : en effet 60 p. 100 des souches sont résistantes en 1964 alors qu'il n'y en a plus que 51 p. 100 en 1968.

b) Tétracyclines et chloramphénicol : Entre 1949 et 1952, CHABBERT et ses collaborateurs (39) note une augmentation nette de la résistance à la chlortétracycline de même qu'au chloramphénicol.

En 1951, ce même auteur (30) remarque que 64 p. 100 des souches requièrent pour être inhibées une concentration de chlortétracycline supérieure à 60 mcg/ml et 76 p. 100 la même concentration de chloramphénicol. Par contre, en ce qui concerne l'oxytétracycline, 50 p. 100 des souches ont une concentration minima inhibitrice (C.M.I.) comprise entre 8 et 100 mcg/ml. Pour 10 souches seulement, celle-ci est supérieure à 100 mcg/ml.

Pour FRANCK et ses collaborateurs (61) en 1950, 95 p. 100 des souches ne sont inhibées que par 50 à 400 mcg/ml de chlortétracycline et 72 p. 100 par 200 à 400 mcg/ml de chloramphénicol (le seuil de sensibilité des bactéries à ces antibiotiques étant, rappelons-le, 2 et 8 mcg/ml).

Pour LIND et ses collaborateurs (98), le pourcentage de souches sensibles à la chlortétracycline passe de 68 en 1952 à 48 en 1953 ; en ce qui concerne l'oxytétracycline, il passe de 51 à 40 et pour le chloramphénicol de 51 à 7.

En 1953, LUTZ et ses collaborateurs (100) ont sur 115 souches, 68 p. 100 sensibles à l'oxytétracycline.

Cependant en 1954, BERTOYE et COURTIEU (15), testant la sensibilité de 115 souches de *Pseudomonas aeruginosa* à 21 substances antibactériennes, notent que pratiquement aucune d'entre elles n'est sensible aux tétracyclines et au chloramphénicol.

C'est également le cas pour MOUSTARDIER et ses collaborateurs (110) qui sur 12 souches n'en ont qu'une et deux respectivement sensibles

à l'oxytétracycline et au chloramphénicol.

Pour HOSSEINI (81), la sensibilité aux tétracyclines passe de 15 à 24 p. 100 entre 1964 et 1968 alors que la sensibilité au chloramphénicol passe de 14 à 9 p. 100 au cours de cette même période.

Cette évolution de la résistance aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa* est donc affirmée par un grand nombre d'auteurs ; cependant, il nous faut citer ici l'étude de BULGER et ses collaborateurs (25) qui, en 1966, ont fait le bilan année par année de la sensibilité d'un certain nombre de souches de bacilles Gram négatif entre 1959 et 1965.

Pour ces auteurs, il semble exister une stabilisation relative de la résistance en ce qui concerne les différents antibiotiques testés dont la streptomycine, la kanamycine, les tétracyclines et le chloramphénicol, avec toutefois de légères oscillations d'une année sur l'autre.

L'ensemble des travaux cités ici permet donc de constater une évolution sensible de la résistance aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa*, qui, depuis de nombreuses années déjà, est un germe polyrésistant.

Cette évolution très marquée pour la streptomycine est également nette en ce qui concerne d'autres antibiotiques, tels les tétracyclines et le chloramphénicol.

2) Niveau actuel

De nouveaux antibiotiques sont apparus depuis la parution des différents résultats précédents : leur action sur *Pseudomonas aeruginosa* n'est évidemment pas égale ; nous allons donner ici une vue générale de la sensibilité du bacille pyocyanique à l'ensemble des antibiotiques actuels utilisés couramment en thérapeutique.

En 1968, CAZABAT (29) étudie la sensibilité de 102 souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolés d'infections humaines. Cet auteur note que parmi les 9 antibiotiques testés, seules la gentamycine et les polymyxines (polymyxine B et colistine) sont actives sur plus de 50 p. 100 des souches ; 22 p. 100 seulement sont sensibles à la streptomycine et à l'oxytétracycline, qui paraît plus active que les autres tétracyclines, alors que la kanamycine agit sur environ 20 p. 100 des souches. Quant au chloramphénicol et l'ampicilline, leur activité est pratiquement nulle.

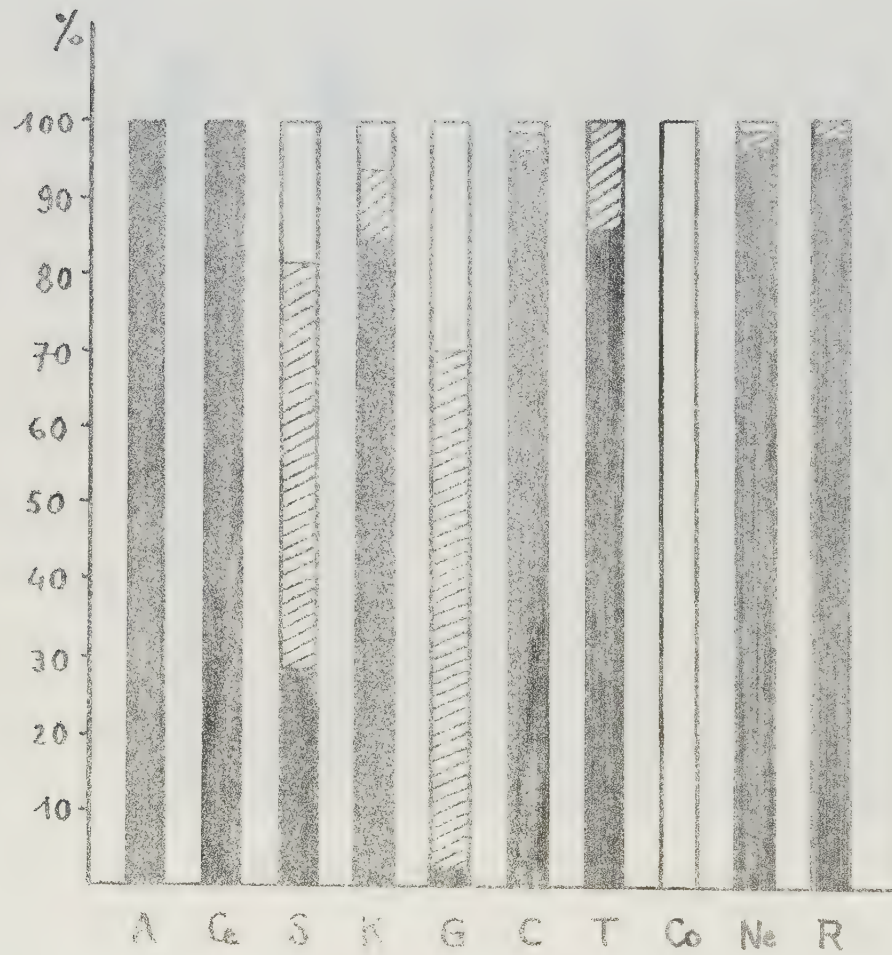
Les résultats de MONNIER et ses collaborateurs (106), publiés en 1969, et portant sur 254 souches de *Pseudomonas aeruginosa* font ressortir que parmi les β lactamines, une seule, la carbénicilline, est douée d'activité sur ce germe. Dans la famille des oligosaccharides, seule la gentamycine manifeste une activité constante. Parmi les autres substances antibactériennes, le chloramphénicol, les tétracyclines et la rifampicine d'une part, l'acide nalidixique, la nitrofurantoïne et le sulfaméthoxy-pyridazine, d'autre part, ont une action pratiquement nulle ou limitée à un petit nombre de souches ; les C.M.I. pour la plupart des souches sont toujours supérieures aux taux sériques ou tissulaires et souvent aux taux urinaires généralement obtenus avec les posologies usuelles. Pour ces auteurs, la colistine se présente par contre comme l'antibiotique le plus actif en tenant compte des différents taux humoraux obtenus.

L'analyse des antibiogrammes standards réalisés sur les souches isolées en bactériologie clinique font apparaître à l'évidence cette grande résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques.

Les figures 1 et 1bis pages 39 et 39bis montrent la répartition des souches isolées au cours des années 1969 et 1970 dans le service de microbiologie de l'hôpital Henri Mondor.

L'ampicilline et les céphalosporines, le chloramphénicol, l'acide

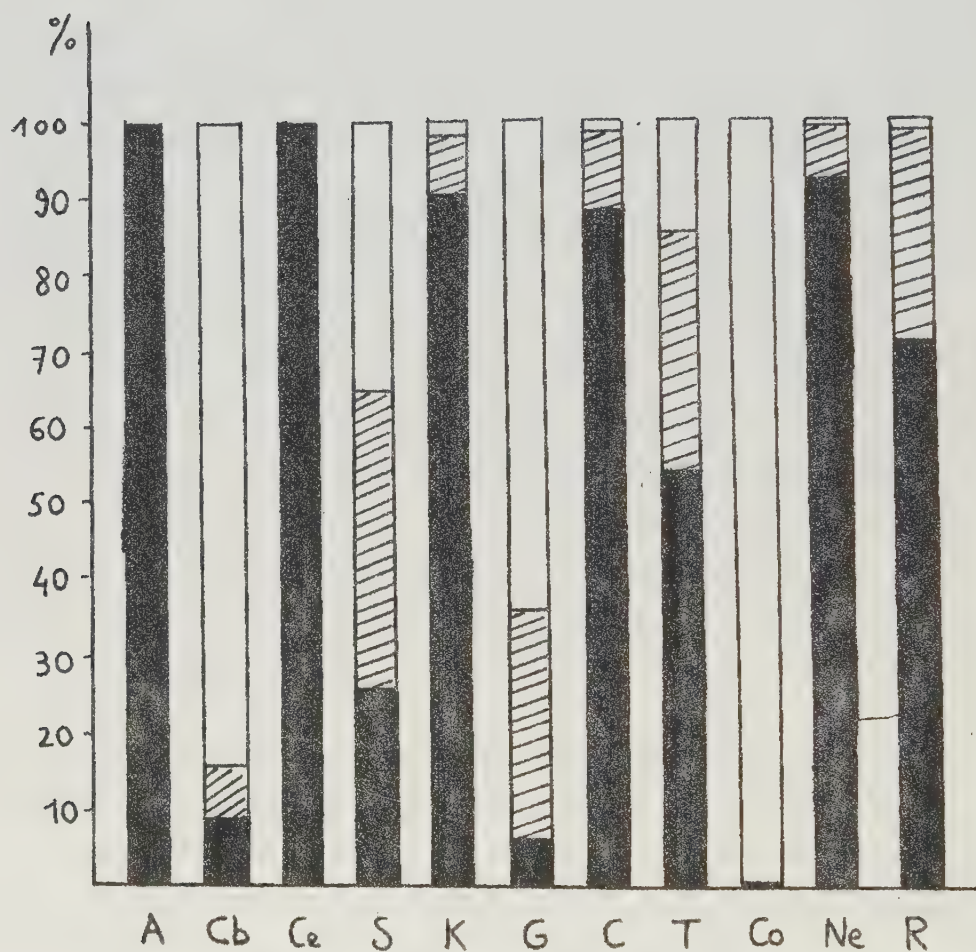
Figure 1



Pyocyanique

Hôpital Henri Mondor, 1969. 86 sources

Figure 1 bis



Pyocyanique

Hôpital Henri Mondor - 1970 - 263 souches .

(dont 83 testées à la carbénicilline)

nalidixique, la rifampicine sont sans effet sur *Pseudomonas aeruginosa* ; il en est pratiquement de même de la kanamycine et des tétracyclines ; la streptomycine n'est active que sur un nombre très limité de souches.

En fait, 2 antibiotiques ont une activité indiscutable sur le bacille pyocyanique : la colistine d'une part, et la gentamycine d'autre part, bien que le nombre de souches "intermédiaires"^{*} à cet antibiotique soit relativement important. Quant à la carbénicilline, une proportion élevée de souches, parmi les 83 testées, lui est sensible.

Ces résultats sont très comparables à ceux rapportés par DUVAL et ses collaborateurs (48) en 1969, sur les souches isolées de 1965 à 1968 à l'hôpital Claude Bernard et à l'hôpital Beaujon (Figure 2 page 41) ; la seule différence notable porte sur le pourcentage des souches dites "intermédiaires" à la gentamycine.

Quant à la combinaison triméthoprime-sulfaméthoxazole, il semble que les divers résultats publiés jusqu'à présent nient son activité sur *Pseudomonas aeruginosa* (26) (91) (124). La plupart des souches isolées dans le service de microbiologie de l'hôpital Henri Mondor depuis l'apparition de cette substance, lui sont en effet résistantes.

3) Mécanismes

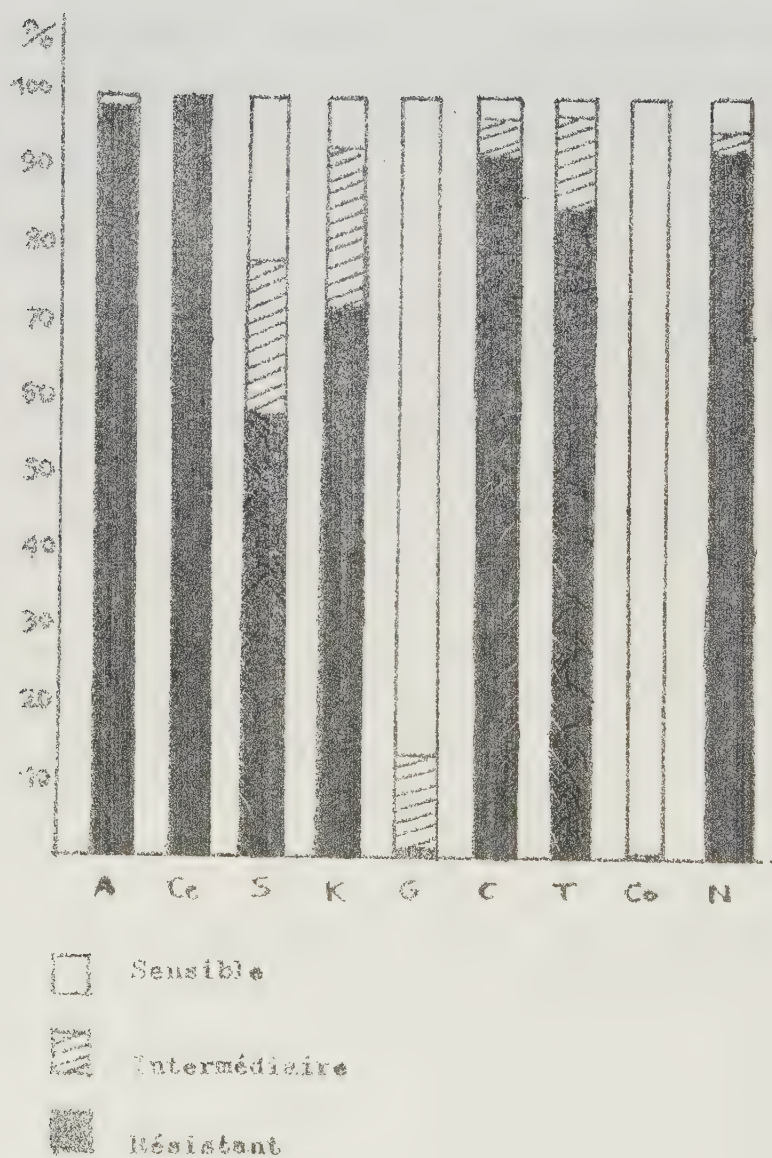
Les mécanismes de la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques ne sont bien connus que pour un certain nombre d'entre eux : β lactamines et streptomycine essentiellement.

La destruction des β lactamines se fait par un mécanisme enzymatique ; deux types d'enzyme peuvent agir (8) :

- des β lactamases qui en ouvrant le cycle β lactame transforment les pénicillines en acide pénicilloïque inactif, ou les céphalosporines en acide céphalosporique, également inactif (20)

^{*} Souche qui peut être atteinte par une augmentation des doses par voie générale ou par une concentration physiologique particulière (urine, bile...)

Figure 2



RYOCYANIQUE
Hôpital Claude Bernard et Hôpital Beaujon 1965-1968

(270 souches dont 170 testées à
la gentamycine)

- des amidases (pénicillinacylases) qui hydrolysent la liaison amide et détachent la chaîne latérale libérant l'acide 6 amino-pénicillanique ou l'acide 7 amino-céphalosporanique, s'il s'agit d'une céphalosporine.

Pseudomonas aeruginosa produit également une substance inhibitrice de la streptomycine (7) (97). Des filtrats préparés à partir de culture du germe inactivent la streptomycine; ils sont sans action sur la pénicilline.

ANDRIEU et ses collaborateurs (5) ont étudié l'acquisition in vitro de la résistance à un certain nombre d'antibiotiques par *Pseudomonas aeruginosa* : pour ces auteurs, la résistance acquise à la streptomycine se produit de façon comparable à celle qui apparaît avec les autres bactéries Gram négatif : elle est très rapide, survient de façon brutale après 3 à 5 transferts et atteint des taux très élevés.

Le mécanisme de la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux autres antibiotiques est moins bien connu. On sait que le chloramphénicol peut être inactivé par une acétylase ainsi que la terramycine ; ce dernier antibiotique peut également l'être par un mécanisme de phosphorylation.

En ce qui concerne l'apparition de la résistance aux tétracyclines, il faut noter que celle-ci est lente et se produit par paliers comme pour les autres microorganismes.

4) Conclusion

L'ensemble des résultats que nous venons d'analyser fait ressortir la polyrésistance de *Pseudomonas aeruginosa*.

Les antibiotiques actuellement actifs sur cette bactérie sont en nombre limité. Ce sont :

- parmi les oligosaccharides, la streptomycine et la gentamycine,
- les polymyxines,
- parmi les β lactamines, la carbénicilline.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE IN VITRO DES ANTIBIOTIQUES ACTIFS
SUR LE BACILLE PYOCYANIQUE.

Les résultats rapportés dans le chapitre précédent nous ont conduit à faire porter notre étude sur les antibiotiques présentant une certaine activité sur *Pseudomonas aeruginosa*, c'est-à-dire : Streptomycine, Gentamycine, Colistine et Carbénicilline ; nous avons en outre précisé l'activité de la Rifampicine.

CHAPITRE I

MATERIEL ET METHODES

Ce chapitre est consacré à la description du matériel et des méthodes que nous avons utilisés dans notre contribution expérimentale.

1) Souches bactériennes utilisées

Les 100 souches étudiées ici ont toutes été isolées dans le service de microbiologie de l'hôpital Henri Mondor depuis son ouverture en Mai 1969 jusqu'à Septembre 1970 ; elles proviennent de produits bactériologiques variés suivant la répartition ci-dessous :

Hémocultures :	9
Urines :	29
Selles :	7
Expectorations :	4
Suppurations diverses :	51
(drains, escarres, plaies, pus)	

2) Antibiotiques

Les différentes solutions d'antibiotiques utilisées ont été préparées chaque fois extemporanément à partir de poudres titrées.

- Carbénicilline : préparation dénommée BRL 2064 contenant 10

Carbénicilline sous forme de sel disodique (poudre pure),

- Colistine : sulfate de colistine titrant 19 850 Unités/mg,
- Gentamycine : sulfate de gentamycine titrant 56,8 p. 100 de base,
- Rifampicine : poudre de rifampicine titrant 994 p. 1 000,
- Streptomycine : flacon de 1 g de streptomycine-base sous forme de sulfate.

Tous ces résultats sont exprimés en base excepté ceux concernant la colistine qui le sont en sulfate.

3) Mesure des concentrations minima inhibitrices (C.M.I.)

La technique utilisée pour cette étude a été la méthode de dilution en gélose ; le milieu de culture : milieu de Mueller Hinton (pH 7,4).

La gamme a été préparée par adjonction de 2 ml de solution d'antibiotique à 18 ml de milieu fondu et ramené à 48 - 50 °C au bain marie, puis coulé dans une boîte de Pétri et séché une heure à 37 °C après solidification.

L'inoculum utilisé était constitué par la dilution au 1/5000e d'une culture de 24 heures en bouillon (1 anse dans 10 ml d'eau physiologique stérile), soit $5 \cdot 10^5$ bactéries/ml.

L'ensemencement a été effectué à l'aide d'un ensemencneur multiple à tiges pleines dérivé de l'appareil décrit par STEERS (148) ; chaque souche était ainsi ensemencée sous la forme d'un disque de 5 à 6 mm de diamètre.

La lecture a été faite après 18 heures d'incubation à 37 °C.

La C.M.I. est la plus faible concentration inhibant complètement toute croissance visible ; toutefois nous n'avons pas tenu compte d'une culture limitée à 2 ou 3 colonies.

Nous avons étudié par cette méthode 100 souches de *Pseudomonas aeruginosa* vis-à-vis de 4 antibiotiques : Streptomycine, Gentamycine, Colistine et Carbénicilline et 25 souches vis-à-vis de la Rifampicine.

4) Etude de l'effet bactéricide

Nous avons utilisé la technique de numération des survivants en milieu liquide.

Dans une série de tubes contenant une égale quantité de bouillonensemencé (1,8 ml) sont ajoutées des quantités croissantes de l'antibiotique sous un égal volume (0,2 ml) réalisant une gamme de concentrations en progression géométrique de raison 2.

Après 18 heures d'incubation à 37 °C, on peut déterminer la C.M.I. c'est à dire la première concentration inhibant toute culture visible ; la numération des survivants est alors faite dans les tubes ne comportant pas de culture visible par repiquage au moyen d'une anse calibrée ; le compte des survivants peut être effectué le lendemain par comparaison avec des ensemencements réalisés le premier jour avec l'inoculum pur et des dilutions successives de ce dernier : le résultat est donc exprimé en pourcentage des survivants. Nous avons choisi comme concentration minima bactéricide (C.M.B.) la plus faible concentration laissant au plus, après 18 heures de contact, 0,01 p. 100 de survivants, valeur habituellement retenue en vue de l'application clinique.

Le milieu de culture utilisé a été le bouillon de Trypticase Soia pH 7,4. L'inoculum était constitué par une dilution au 1/1000e d'un bouillon de 24 heures soit 10^6 bactéries/ml.

Nous avons ainsi étudié 8 souches de *Pseudomonas aeruginosa*

vis-à-vis de 3 antibiotiques : la gentamycine, la colistine et la carbénicilline.

5) Etude des associations

2 techniques ont été utilisées :

a) Technique de dilutions en carré en milieu liquide : Cette méthode consiste à associer entre elles les différentes concentrations de chaque produit selon un schéma carré (Figure 3 page 51).

Après 18 heures d'incubation, on peut noter, dans chaque rangée, la C.M.I. et tracer la courbe réunissant les points ainsi déterminés ; on en déduit la valeur de l'association du point de vue bactériostatique.

On dit qu'il y a :

- synergie, lorsque la C.M.I., en association, est obtenue avec au plus le $\frac{1}{4}$ des C.M.I. de chaque antibiotique,
- addition, lorsque la C.M.I. correspond à l'association des $\frac{1}{2}$ C.M.I.,
- indifférence, lorsque, au niveau de la C.M.I. de l'association, chaque antibiotique est à une concentration égale à sa propre C.M.I.;
- antagonisme, lorsque l'inhibition n'est obtenue, en association, qu'avec des concentrations de chaque antibiotiques supérieures aux C.M.I. individuelles.

L'effet bactéricide est apprécié par numération des survivants dans les tubes où ne s'est développée aucune culture visible ; on note dans chaque rangée la concentration minima bactéricide et l'on peut, comme pour la bactériostase, réunir les points déterminés et apprécier l'effet bactéricide de l'association.

Par cette méthode, nous avons étudié les associations carbénicil-

line-gentamycine, carbécilline-colistine et gentamycine-colistine sur 5 souches de *Pseudomonas aeruginosa* ; les associations rifampicine-gentamycine et rifampicine-colistine sur 1 souche.

b) La dynamique de l'effet bactéricide a été étudiée pour l'association carbénicilline-gentamycine sur une souche de *Pseudomonas aeruginosa* en numérant à intervalles réguliers (Temps : 0 h., 2 h., 4 h., 8 h., 24 h.) les bactéries viables en présence de deux concentrations différentes de carbénicilline, de gentamycine et de leur association, par rapport à un témoin sans antibiotique.

Les numérations de bactéries ont été effectuées par étalement, à la surface d'une gélose, de 0,1 ml de chacune des dilutions successives de 10 en 10 de l'échantillon examiné.

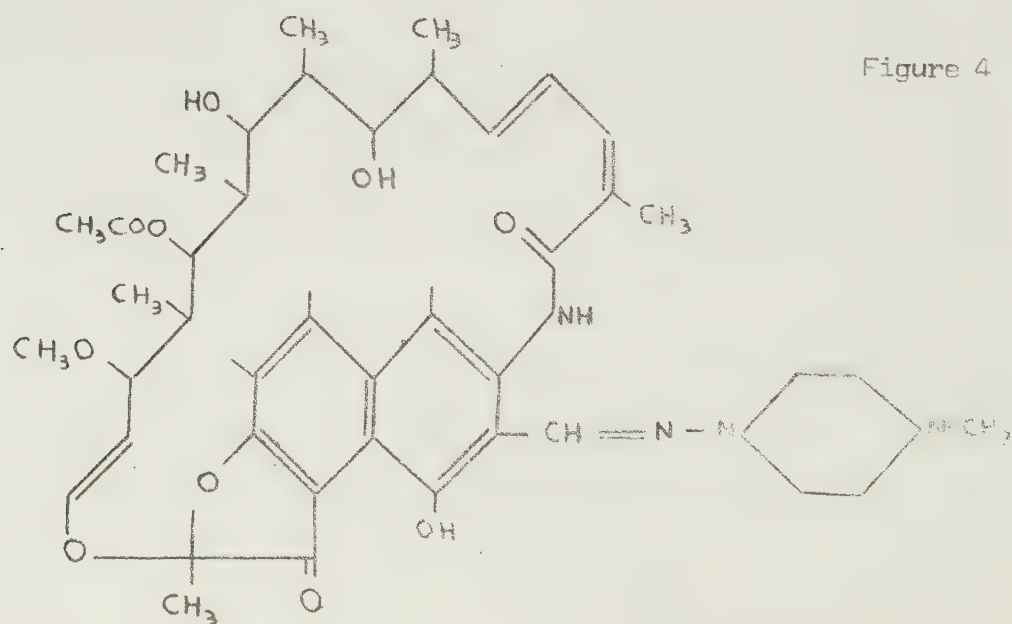
CHAPITRE II

RESULTATS OBTENUS AVEC LES ANTIBIOTIQUES ISOLÉS

Les résultats obtenus avec chacun des cinq antibiotiques que nous avons étudiés isolément, c'est-à-dire : rifampicine, streptomycine, gentamycine, colistine et carbénicilline, sont décrits dans ce chapitre.

1) Rifampicine

La rifampicine est un dérivé semi-synthétique des antibiotiques de la famille des rifamycines, substances produites par *Streptomyces mediterranei*. C'est l'hydrazone 3 (4 méthyl-pipérazinyl-iminométhyl) rifamycine SV (68).



L'intérêt de cet antibiotique réside essentiellement dans son action antituberculeuse ; cependant il est également actif sur les cocci Gram positif, Staphylocoques en particulier, et sur de nombreuses bactéries Gram négatif (63).

L'action de la rifampicine semble se situer au niveau de la synthèse des acides ribonucléiques ; l'antibiotique agirait par inhibition de l'ARN-polymérase.

Activité sur *Pseudomonas aeruginosa*

Sur les 25 souches étudiées, 23 avaient une C.M.I. de 128 mcg/ml et 2 de 64 mcg/ml. Ceci les situe toutes dans la catégorie "résistantes" ; en effet, les concentrations critiques de rifampicine admises pour séparer en vue de l'application clinique, les catégories de souches sensibles, intermédiaires et résistantes sont 4 et 32 mcg/ml.

Ces résultats confirment ceux de l'antibiogramme standard par la méthode des disques cités dans la première partie de ce travail ; la presque totalité des souches isolées dans le service de microbiologie de l'hôpital Henri Mondor se montraient résistantes à la rifampicine.

2) Streptomycine

Cette substance a été isolée en 1944 par WAKSMAN à partir d'une souche de *Streptomyces griseus*. Sa structure chimique est complexe ; l'étude de la formule permet de mettre en évidence 3 composants : streptidine, streptose, et N méthylglucosamine (63).

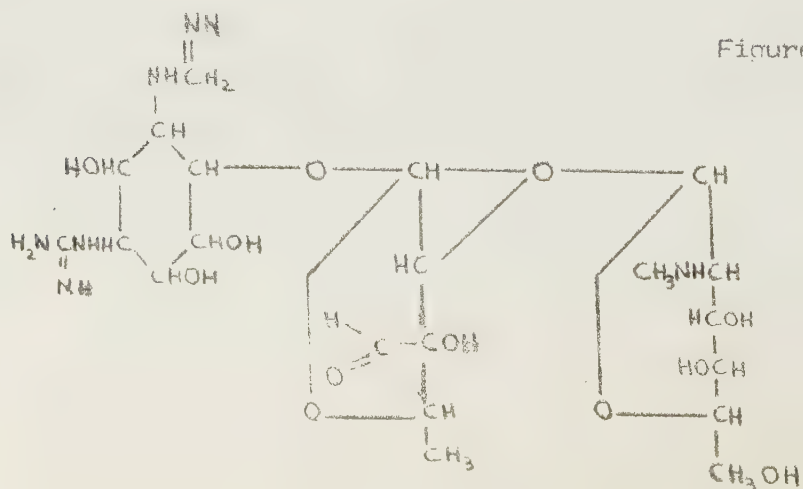


Figure 5

Il en existe de nombreux sels dont le plus employé en clinique est le sulfate.

L'originalité de la streptomycine réside dans son importante activité sur les Mycobactéries ; mais elle agit également sur de nombreux bacilles Gram négatif et sur les Staphylocoques ; les Streptocoques et les Pneumocoques lui sont relativement résistants (63).

Le mécanisme principal de l'action de la streptomycine consiste en une interférence dans la synthèse protéique, par altération de la lecture du code génétique au niveau du ribosome ; elle perturbe la reconnaissance de la séquence spécifique de l'ARN messager par celle de l'ARN de transfert : ceci entraîne la formation de molécules protéiques anormales et non utilisables par la cellule microbienne ; cette action s'exerce sur la fraction 30 S du ribosome (60).

Activité sur *Pseudomonas aeruginosa*

Les concentrations critiques de cet antibiotique retenues actuellement sont de 4 et 64 mcg/ml.

La figure 5 page 57 montre donc que la totalité des 100 souches étudiées se répartit entre les catégories résistantes et intermédiaires.

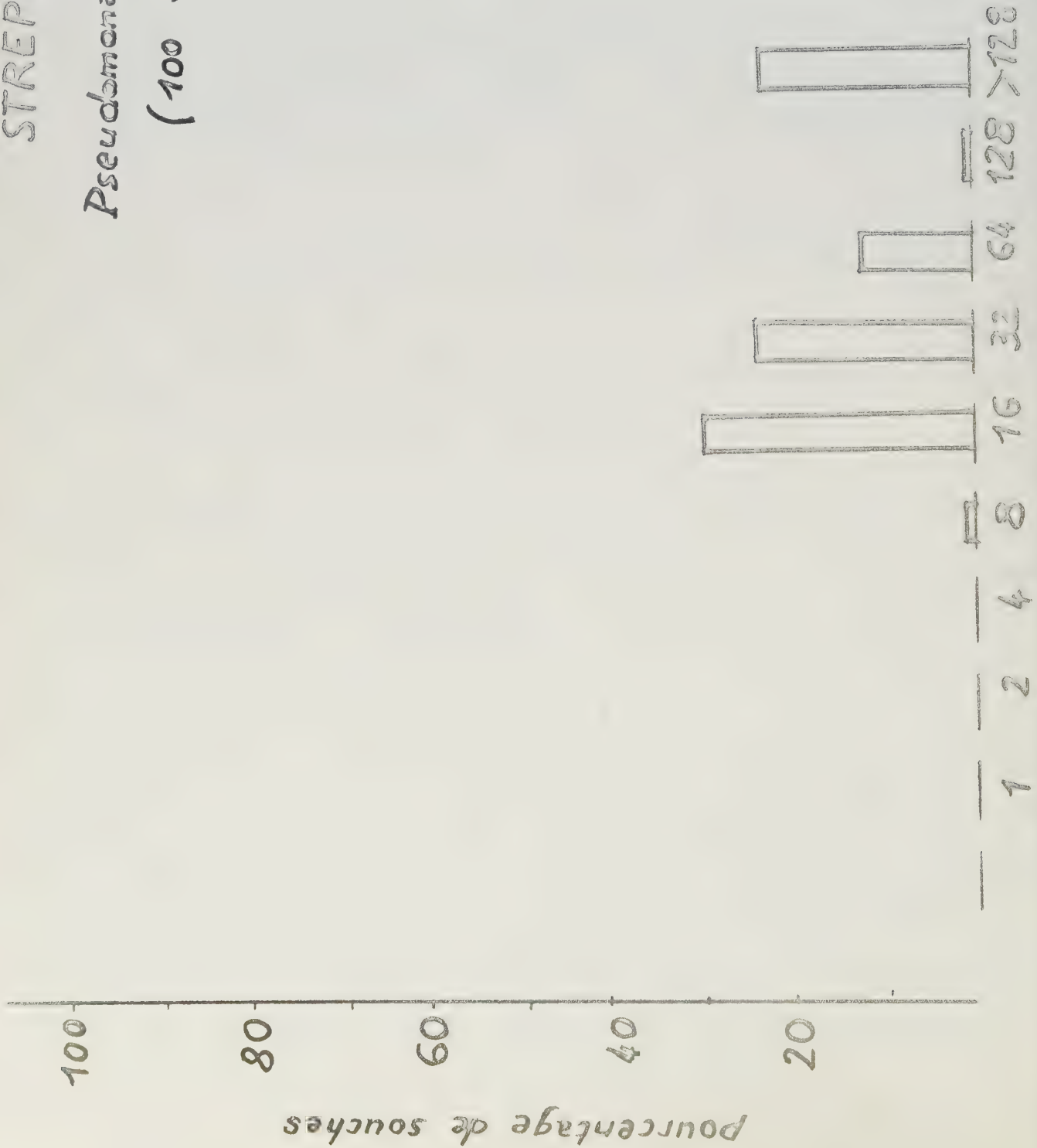
D'autre part, nous remarquons qu'il existe deux populations de souches : l'une se situe dans la zone de sensibilité intermédiaire ; l'autre qui comprend près du quart des souches étudiées, n'est pas inhibée à une concentration de 128 mcg/ml.

En raison de ces résultats, nous n'avons pas poursuivi plus avant l'étude de la streptomycine vis-à-vis de *Pseudomonas aeruginosa*, l'intérêt de cet antibiotique apparaissant très limité.

STREPTOMYCINE

Pseudomonas aeruginosa
(100 souches)

Figure 6



3) Gentamycine

La gentamycine a été isolée en 1963 par Weinstein et ses collaborateurs (172) ; elle est extraite des produits de fermentation d'un actinomycète, *Micromonospora purpurea*.

Elle fait partie des oligosaccharides et se classe avec les kanamycines, les néomycines et les paromomycines dans le sous-groupe dont la molécule contient de la désoxystreptamine, le premier sous-groupe correspondant aux streptomycines (134).

L'étude de sa structure montre qu'elle est composée de trois constituants : les gentamycines C_1 , C_2 et C_{1a} ; ceux-ci ont pu être séparés par électrophorèse (167).

La formule actuellement proposée pour chacune de ces trois substances est la suivante (41) :

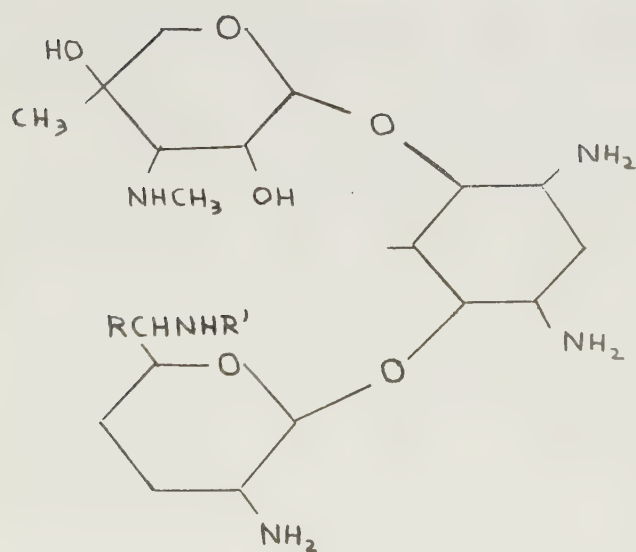


Figure 7

Gentamycine C_1 : $R=R'=CH_3$

Gentamycine C_2 : $R=CH_3$; $R'=H$

Gentamycine C_{1a} : $R=R'=H$

La gentamycine possède, comme les autres oligosaccharides, un spectre étendu ; il faut noter que les trois substances qui composent cet antibiotique ont une activité comparable (3).

Vis-à-vis des bactéries Gram positif, c'est son action sur les Staphylocoques pathogènes qui est la plus intéressante (3) (10) (50) ; les Streptocoques et les Pneumocoques sont par contre peu sensibles. Parmi les Entérobactéries, la majorité des souches est inhibée par 1 ou 2 mcg/ml ; dans ce groupe, seuls les Protéus et les Providencia requièrent des chiffres plus élevés (3) (50). Ceci est également le cas pour les Moraxelles.

Le mécanisme d'action de la gentamycine est semblable à celui de la streptomycine ; elle agit au niveau de la sous-unité 30 S du ribosome en perturbant la lecture du code génétique (60).

Activité sur Pseudomonas aeruginosa

L'activité bactériostatique de la gentamycine, est la plus importante que celle de la streptomycine (figure 8 Page 60) ; en effet, les concentrations critiques obtenues actuellement sont 2 et 16 mcg/ml toutefois, nous pouvons constater que si les souches résistantes restent encore exceptionnelles, nous isolons cependant un nombre assez important de souches intermédiaires.

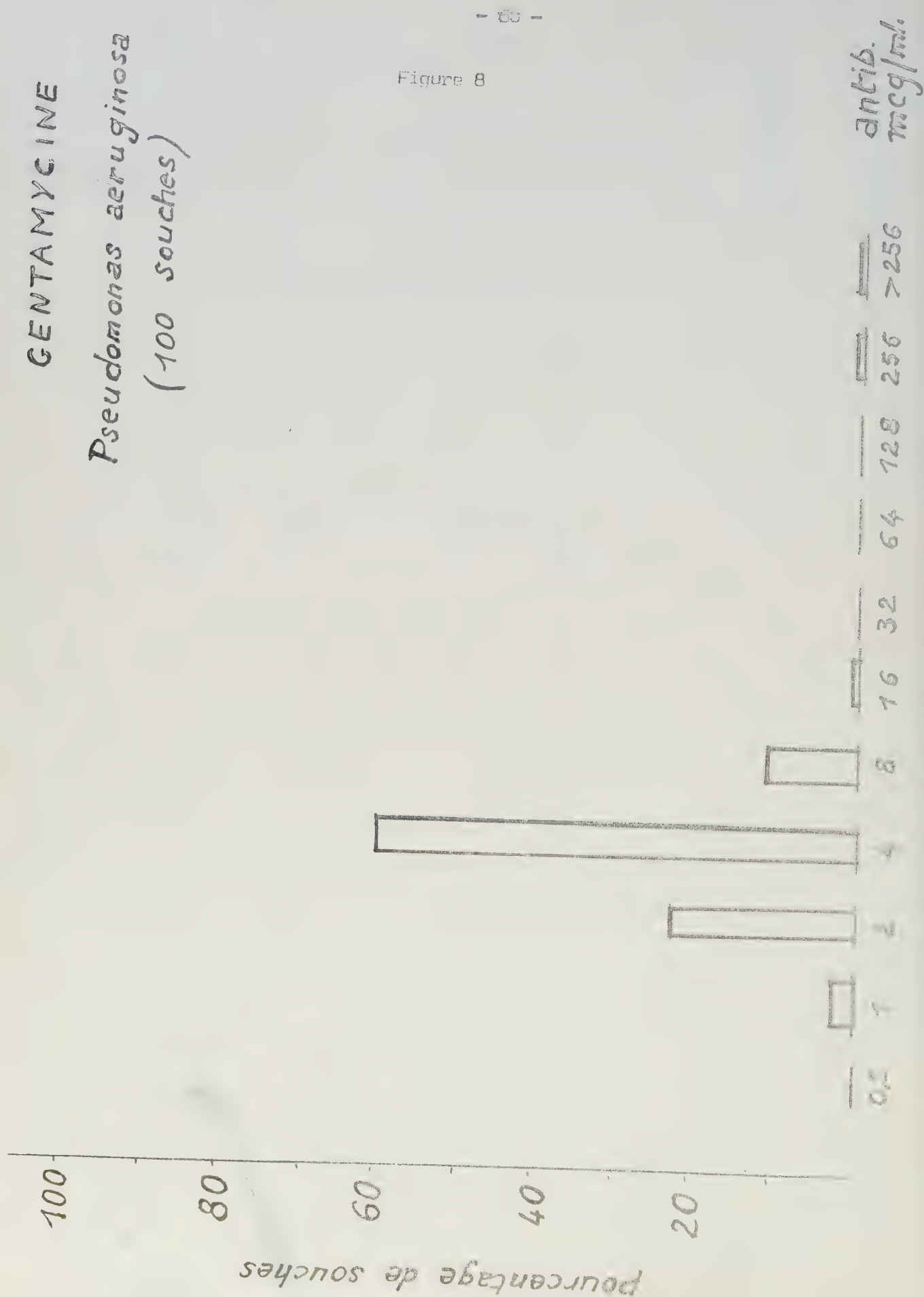
En effet sur les 100 souches étudiées, 24 seulement étaient inhibées à 2 mcg/ml ou moins et 74 entre 4 et 16 mcg/ml ; une seule était sensible à la concentration de 256 mcg/ml dès qu'une autre souche lui résistait.

L'action bactéricide de la gentamycine a été déterminée sur 8 souches ; le tableau 1 page 61 montre que dans la totalité des cas, l'effet

GENTAMYCINE

Pseudomonas aeruginosa
(100 souches)

Figure 8



Activité de la Gentamycine
sur *Pseudomonas aeruginosa*

Comparaison C. M. I. - C. M. B. (% survivants $\leq 0,01$)

Souches n°	7	42	59	64	72	75	77	78
C. M. I. mcg/ml	4	4	4	4	4	4	4	2
C. M. B. mcg/ml	8	8	8	8	8	8	8	4

Tableau 1

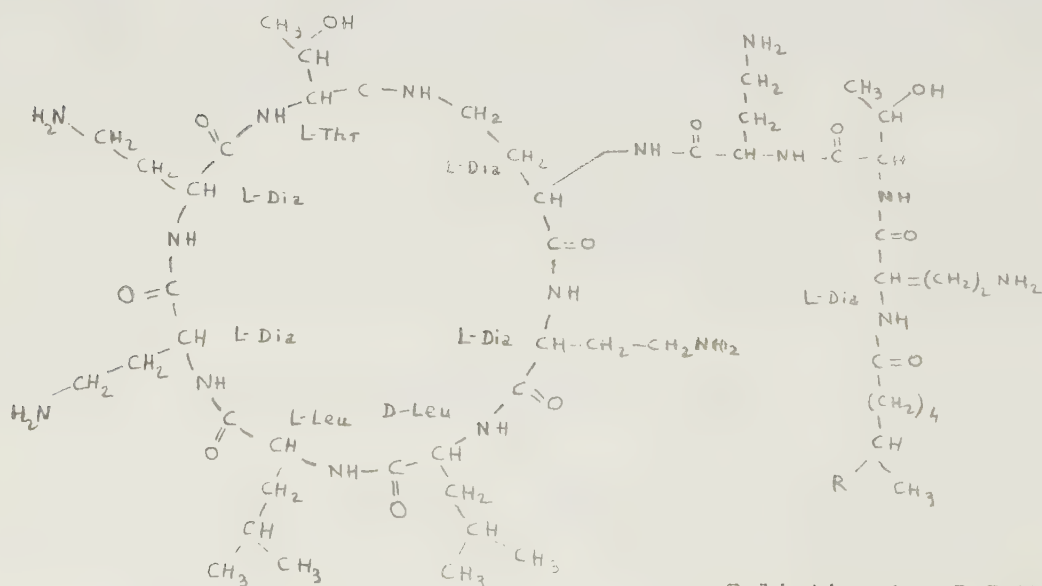
bactéricide manifesté pour la gentamycine est très net ; la C.M.B. pour les 8 souches est égale à 2 fois la C.M.I.

4) Polymyxines

Les polymyxines sont des antibiotiques polypeptidiques. Leur action se limite aux bacilles Gram négatif. Leur nom vient de celui du bacille (*Bacillus polymyxa*) à partir duquel les chercheurs américains isolèrent ces substances.

Il existe cinq polymyxines distinctes dénommées polymyxine A, B, C, D, et E ; les seules utilisées en clinique sont la polymyxine B et la polymyxine E ou colistine. Celle-ci a été découverte en 1950 par KOYAMA et ses collaborateurs (90).

L'étude de la structure chimique de la colistine montre que cet antibiotique comprend au moins deux composants : les polymyxines E₁ et E₂ respectivement appelées colistine A et B (153).



Colistine A : R=C₂H₅

Colistine B : R=CH₃

Les sels habituellement employés sont le sulfate et le méthane-sulfonate. Les doses de polymyxine sont exprimées en unités :

- 1 mg de colistine = 30 000 Unités

- 1 mg de polymyxine B = 10 000 Unités.

Toutes les polymyxines possèdent le même spectre antibactérien et pour de nombreux auteurs, l'activité de la polymyxine B et de la colistine est identique. L'ensemble des bacilles Gram négatif est sensible à ces substances excepté le groupe des *Proteus* et *Providencia*, les *Serratia* et les *Ristella* ; d'autre part, ces antibiotiques n'ont aucune action sur les cocci Gram positif et Gram négatif.

NEWTON (117) en 1953 suggéra que l'action bactéricide des polymyxines était due à une désorganisation de la membrane cellulaire. Ces antibiotiques comportent en effet dans leur molécule des groupements hydrophiles et lipophiles ; ces molécules sont chargées positivement à pH neutre et peuvent être considérés comme des détergents cationiques.

Ces antibiotiques se fixent sur les sites anioniques de la membrane ce qui provoque une désorientation des lamelles lipoprotéiques, amenant une désorganisation de la barrière osmotique (60). NEWTON (118) a d'ailleurs montré que les bactéries pouvaient être protégés de l'action des polymyxines par des cations bivalents.

Le mécanisme d'action des polymyxines a été précisé en microscopie électronique : c'est le lipopolysaccharide, constituant majeur de la membrane bactérienne, qui est détruit par ces substances (59) (89).

Activité sur *Pseudomonas aeruginosa*

Utilisée maintenant depuis plus de 12 ans, nous pouvons remarquer que la colistine conserve une excellente activité sur le bacille pyocyanique. (Figure 9 page 64)

COLIMYCINE
Pseudomonas aeruginosa
 (100 souches)

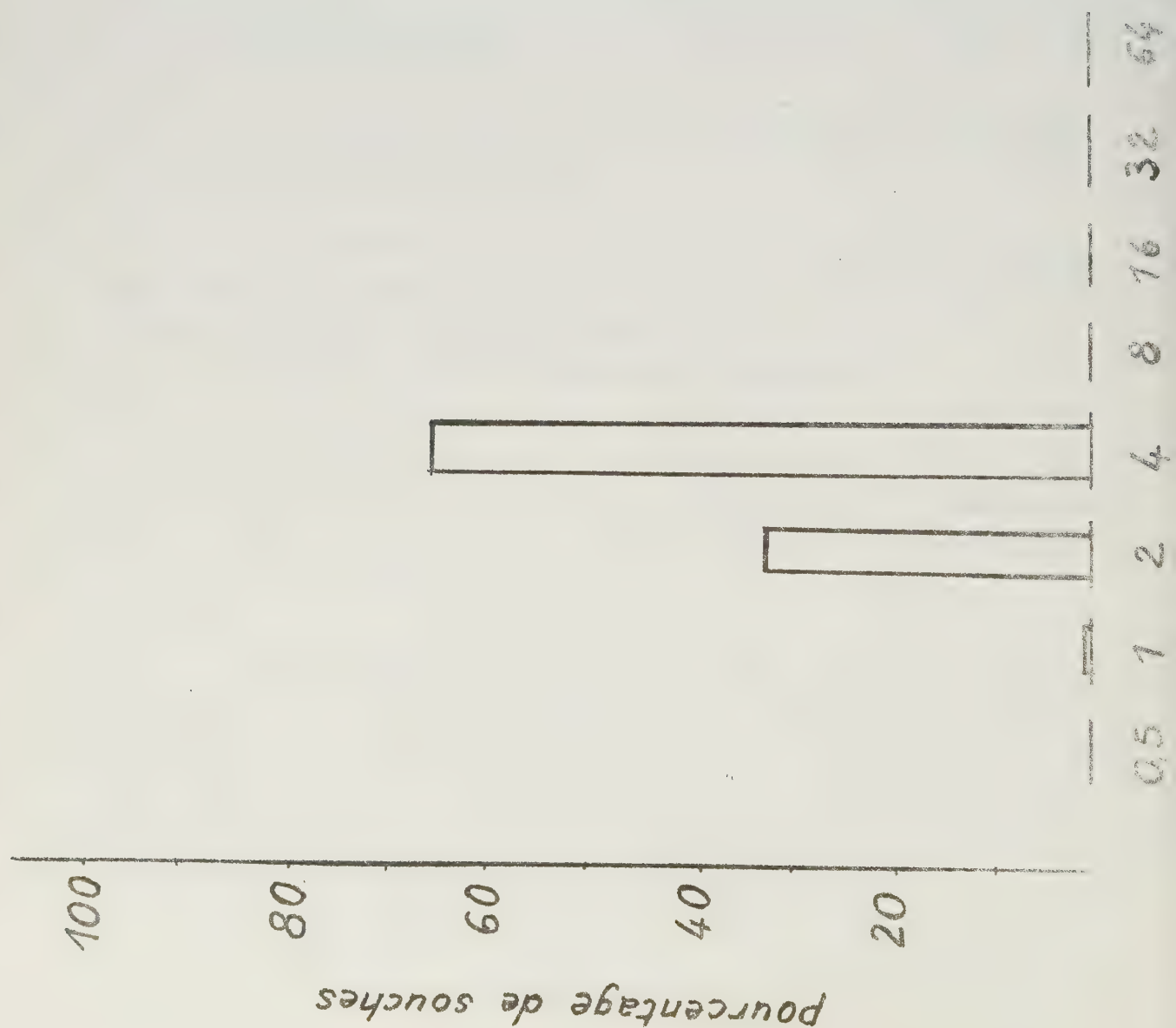


Figure 9

Nous constatons que la quasi-totalité des souches est restée sensible : les C.M.I. des 100 souches que nous avons testées se situent entre 1 et 4 mcg/ml de sulfate de colistine, plus de 60 p. 100 des souches étant sensible à cette dernière concentration.

Cet antibiotique est fortement bactéricide ; nous voyons que sur les 8 souches étudiées, la C.M.B. est pour 5 d'entre elles égale à la C.M.I. ; en ce qui concerne les 3 autres, elle est de 2 à 4 fois supérieure à cette dernière concentration (Tableau 2 page 66).

5) Carbénicilline

Aucune des β lactamines jusqu'ici utilisées n'est douée d'activité sur *Pseudomonas aeruginosa*.

La carbénicilline est une nouvelle pénicilline semi-synthétique, proche de l'ampicilline et à spectre élargi vers les bacilles Gram négatif ; introduite récemment en thérapeutique, elle est la première de ce groupe dont l'action sur *Pseudomonas aeruginosa* paraît certaine.

La carbénicilline est l' α carboxy-benzyl-pénicilline ; nous voyons sur la figure 10 page 67) que le groupement NH_2 de l'ampicilline est remplacé par un radical carboxyl. La carbénicilline s'utilise sous forme de sel disodique.

La carbénicilline aurait, selon certains, une activité plus importante que l'ampicilline sur les Staphylocoques producteurs de pénicillinase (135). Mais c'est vis-à-vis des bacilles Gram négatif que son action est intéressante ; vis-à-vis des Entérobactéries, son activité est semblable à celle de l'ampicilline ; les Klebsielles lui sont cependant relativement résistantes ainsi que les *Serratia* (155).

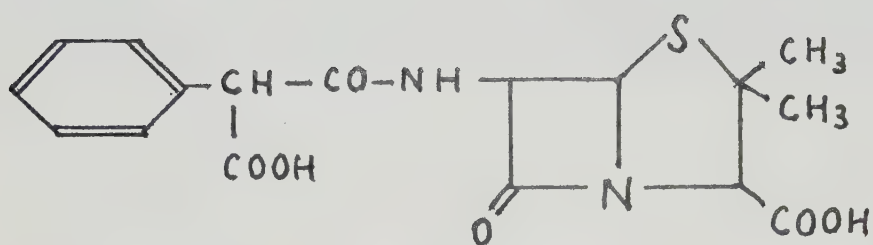
Activité de la Colimycine
sur *Pseudomonas aeruginosa*

Comparaison C. M. I. - C. M. B. (% survivants $\leq 0,01$)
(résultats exprimés en sulfate de colistine)

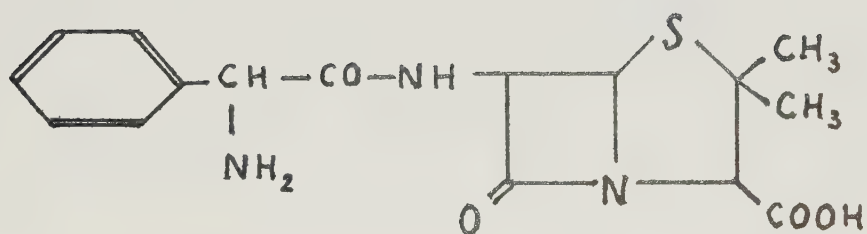
Souche n°	7	42	59	64	72	75	77	78
C. M. I. mcg/ml	4	2	4	4	4	4	4	2
C. M. B. mcg/ml	4	4	4	4	4	16	4	8

Tableau 2

Figure 10



Carbénicilline



Ampicilline

La carbénicilline se distingue de l'ampicilline par une certaine activité, non seulement sur *Pseudomonas aeruginosa*, mais aussi sur les *Proteus indole +*, c'est à dire *Proteus vulgaris*, *morganii*, et *rettgeri*, dont la C.M.I. moyenne est de 2,5 à 5 mcg/ml (1) (23) (88).

Comme l'ensemble des β lactamines, la carbénicilline agit sur la dernière étape de la formation de la paroi bactérienne ; il se produit à ce moment une transpeptidation dont le blocage est expliqué par l'analogie de structure entre le noyau des β lactamines et le dipeptide qui intervient à ce niveau dans la synthèse de la paroi bactérienne (60) : les β lactamines bloquent ainsi la transpeptidase qui catalyse la réaction.

Activité sur *Pseudomonas aeruginosa*

Parmi les 100 souches que nous avons testées du point de vue de leur C.M.I. , 88 étaient inhibées par une concentration d'antibiotique de 32 mcg/ml ou inférieure à cette dernière (Figure 11 page 69).

Il nous faut cependant remarquer que 7 souches avaient une C.M.I. nettement plus élevée, atteignant ou dépassant 128 mcg/ml. Ces chiffres sont assez élevés, supérieurs en moyenne aux C.M.I. de la carbénicilline vis-à-vis de la plupart des autres groupes de bacilles Gram négatif.

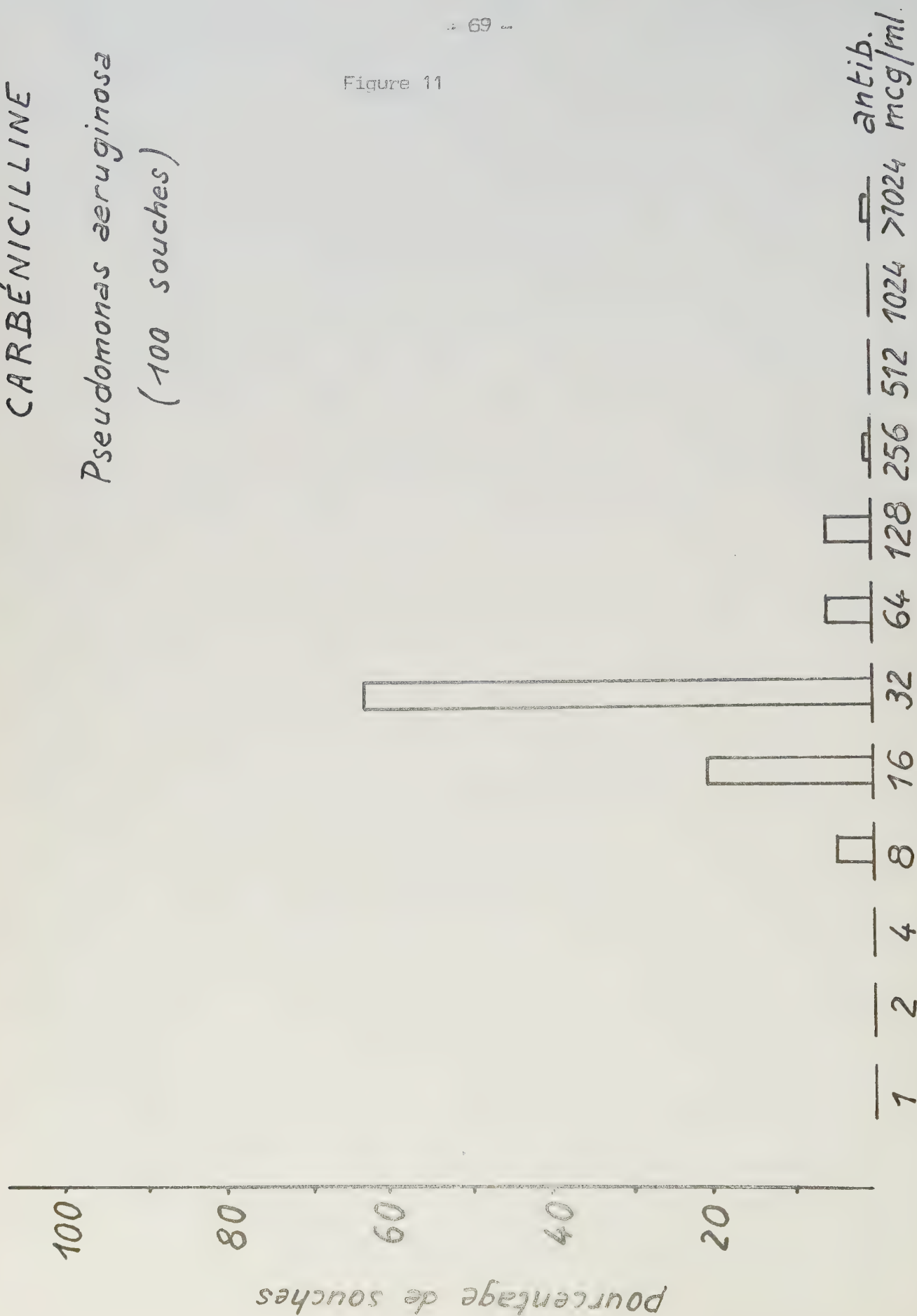
L'action de la carbénicilline peut-être également bactéricide mais cet effet bactéricide est cependant nettement moins marqué que celui de la gentamycine ou de la colistine ; nous constatons que les C.M.B. sont plus éloignées des C.M.I., en règle 4 à 8 fois supérieures à celles-ci ; les chiffres obtenus atteignent fréquemment 512 mcg/ml. (Tableau 3 page 70)

Au cours de ces mesures, nous avons pu remarquer l'importante influence de la densité de l'inoculum bactérien sur les résultats obte-

CARBÉNICILLINE

Pseudomonas aeruginosa
(100 souches)

Figure 11



Activité de la Carbénicilline
sur *Pseudomonas aeruginosa*

Comparaison C. M. I. - C. M. B. (% survivants $\leq 0,01$)

Souche n°	7	42	59	64	72	75	77	78
C. M. I. mcg/ml	64	32	64	64	16	128	64	64
C. M. B. mcg/ml	256	128	512	512	128	512	512	512

Tableau 3

nus, quant à l'action de la carbénicilline, notamment en milieu liquide. Nous avons plus précisément étudié cet effet inoculum sur 2 souches de *Pseudomonas aeruginosa*. Le tableau 4 page 72 montre la variation des C.M.I. en fonction de la densité de l'inoculum : nous pouvons constater que lorsque celui-ci passe de 10^3 à 10^7 germes/ml, il se produit une augmentation notable de la C.M.I. pour chacune des 2 souches.

6) Conclusion

Nous disposons actuellement de trois antibiotiques doués d'activité sur *Pseudomonas aeruginosa* : la colistine, la gentamycine et la carbénicilline.

La colistine conserve encore son activité sur la quasi-totalité des souches ; vis-à-vis de la gentamycine les souches totalement résistantes restent encore rares, mais les souches "intermédiaires" (C.M.I. entre 4 et 16 mcg/ml) constituent la majorité.

Quant à la carbénicilline, ses concentrations inhibitrices sont relativement élevées, mais compatibles avec les taux humoraux que l'on peut obtenir avec une posologie élevée.

Ces trois antibiotiques ont un effet bactéricide ; celui-ci est plus marqué avec la gentamycine et la colistine qu'avec la carbénicilline.

Activité de la Carbénicilline
sur *Pseudomonas aeruginosa*

Variations de la C. M. I. (mcg/ml) en fonction de la densité
de l'inoculum, en milieu liquide

Inoculum (bact./ml)	10^3	10^4	10^5	10^6	10^7
Souche 64	64	64	128	128	256
Souche 78	32	32	64	128	512

Tableau 4

C H A P I T R E I I I

RESULTATS OBTENUS AVEC LES
ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES

Il existe plusieurs raisons théoriques de prescrire une association d'antibiotiques.

Ceci est fait souvent dans un souci d'élargissement du spectre, à titre de traitement d'urgence en cas de maladie grave pendant la durée des investigations ou pour traiter une infection mixte ou supposée telle. Cependant aucune association ne peut prétendre couvrir l'ensemble du monde bactérien et, par conséquent, toutes peuvent sélectionner des germes résistants.

Le véritable but de l'utilisation d'associations d'antibiotiques consiste à agir avec plus d'efficacité sur une bactérie donnée et à prévenir la résistance clinique ; en effet l'association d'une part diminue les risques de sélection d'un mutant résistant, et d'autre part, elle permet parfois d'obtenir un effet synergique dans le traitement des infections graves.

Mais les travaux de JAWETZ (84) en 1953 ont montré qu'il n'était pas indifférent d'associer n'importe quels antibiotiques, l'effet pouvant être favorable et parfois défavorable.

Pour cet auteur :

- l'association de deux antibiotiques bactériostatiques est en général additive,

- l'association d'un bactéricide et d'un bactériostatique peut être antagoniste,
- l'association de deux antibiotiques bactéricide peut être synergique.

Partant des données précédentes, concernant les antibiotiques isolés, nous avons retenu pour l'étude des associations trois d'entre eux : la carbénicilline, la gentamycine et la colistine ; trois associations ont donc été testées, chacune sur 5 souches de *Pseudomonas aeruginosa* ; en outre, nous avons étudié sur une souche les associations rifampicine-colistine et rifampicine-gentamycine.

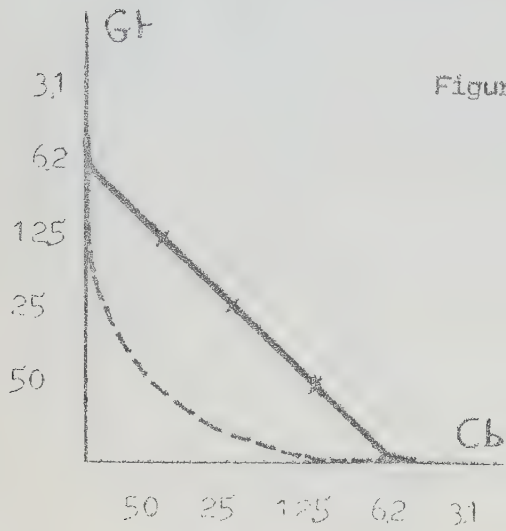
1) Association carbénicilline-gentamycine

Les associations des pénicillines et des oligosaccharides sont habituellement synergiques ; l'association carbénicilline-gentamycine sur *Pseudomonas aeruginosa* obéit à cette règle.

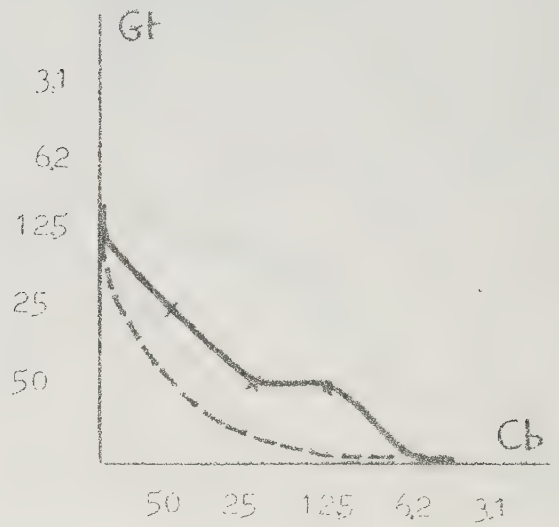
En bactériostase, ceci est net pour 3 souches sur les 5 étudiées ; nous observons en effet une inhibition pour le $\frac{1}{4}$ de C.M.I. de chacun des deux antibiotiques ; pour les 2 autres souches ; l'effet est plus relatif (Figure 12 page 76).

La même association étudiée du point de vue bactéricide montre cette fois un effet synergique indiscutable sur les 5 souches (Figure 13 page 77).

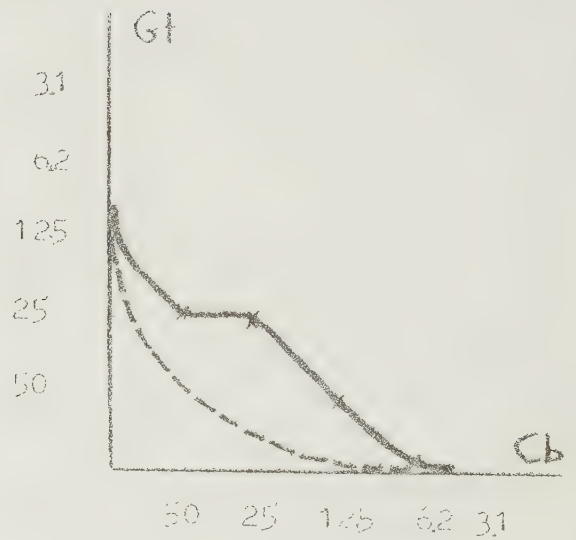
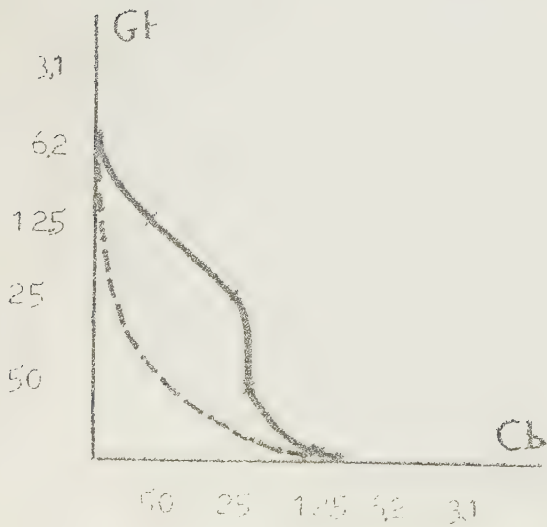
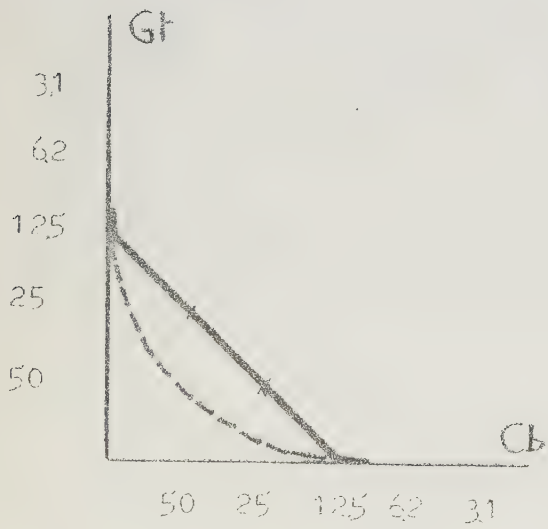
Figure 12



% C.M.I.

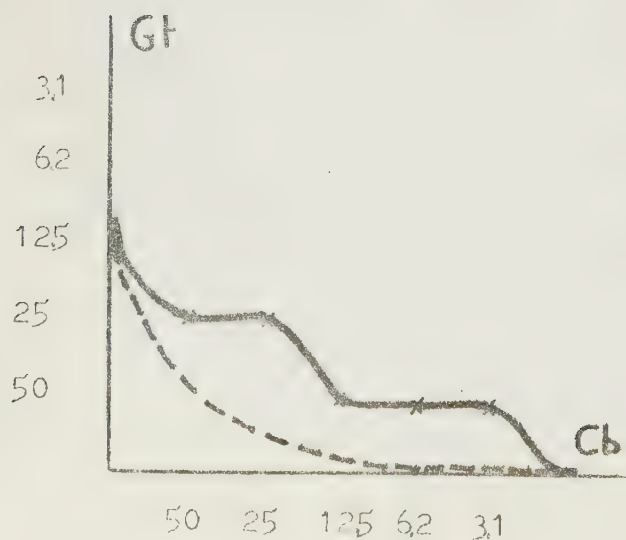
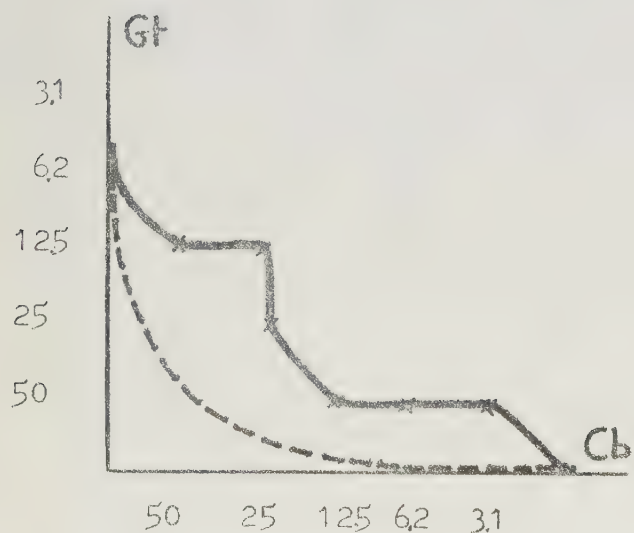
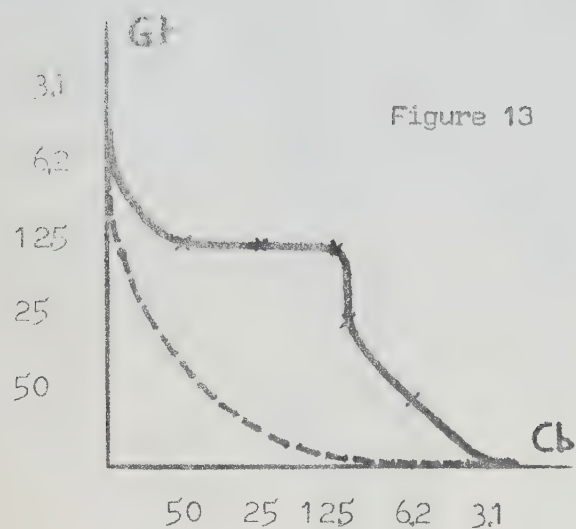


% C.M.I.

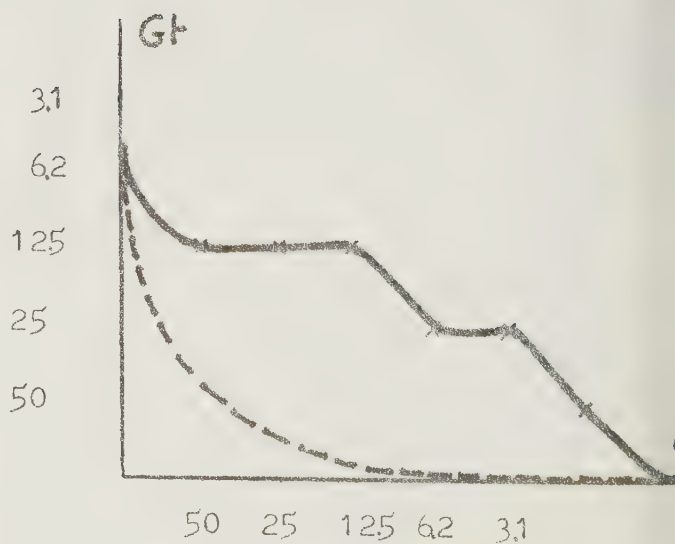
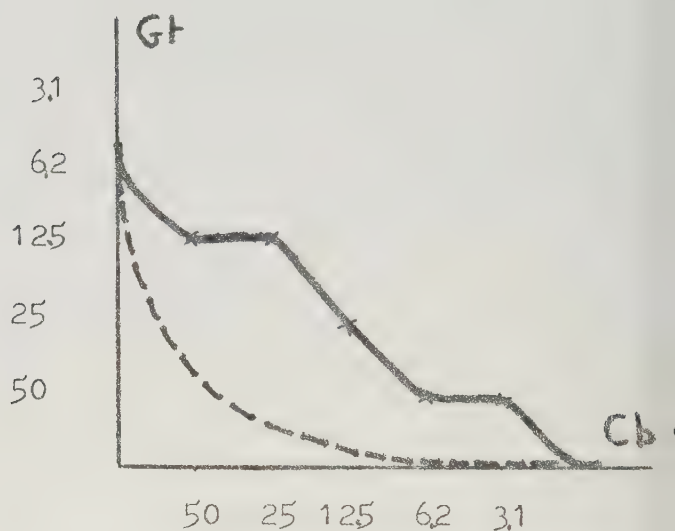


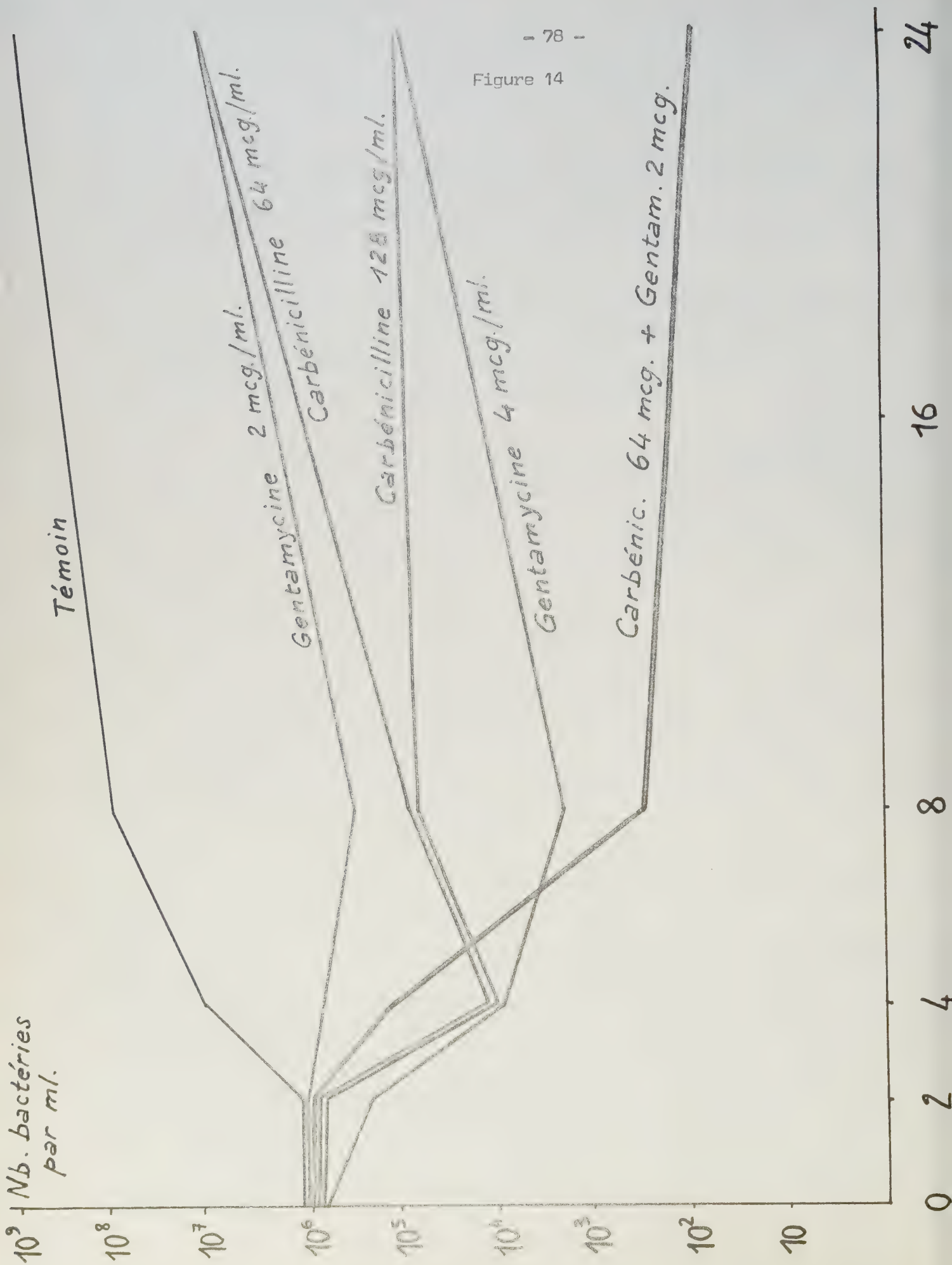
ASSOCIATION
CARBENICILLINE-GENTAMYCINE
Bactericidie

Pseudomonas aeruginosa



% C.M.B.





La dynamique de l'effet de cette association a été étudiée sur une souche, en déterminant les courbes de croissance en présence de chaque antibiotique isolé et en présence de l'association (Figure 14 page 78).

Nous avons pu constater que dans les tubes contenant chaque produit seul, il y avait une limitation de croissance mais pas d'effet bactéricide ; avec la carbénicilline cependant, il existe une phase de bactéricidie initiale après laquelle la croissance reprend.

Par contre, les deux antibiotiques associés aux mêmes concentrations, c'est à dire 2 mcg/ml pour la gentamycine et 32 mcg/ml pour la carbénicilline donnent un effet bactéricide rapide (dès la 4^e heure) et durable (il persiste en effet à la 24^e heure), bien plus important que celui observé avec chacun des antibiotiques utilisé cependant à dose double.

2) Association carbénicilline-colistine

Les résultats obtenus avec cette association nous montrent pour les 5 souches des courbes d'indifférence en bactériostase (Figure 15 page 80) par contre, la même association étudiée en bactéricidie objective un effet synergique net sur 3 souches ; celui-ci est cependant plus discutable dans les deux autres cas (Figure 16 page 81).

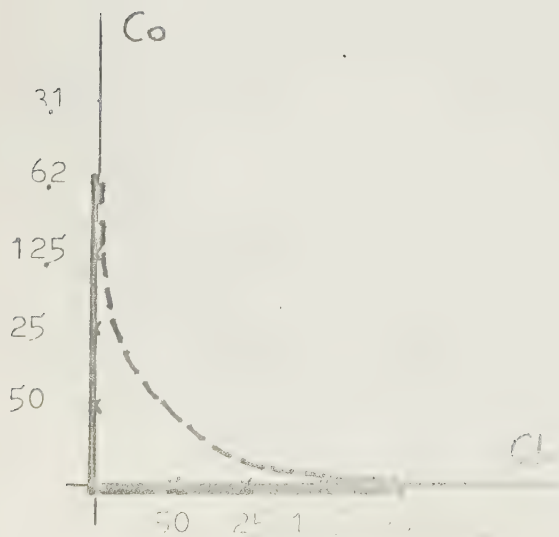
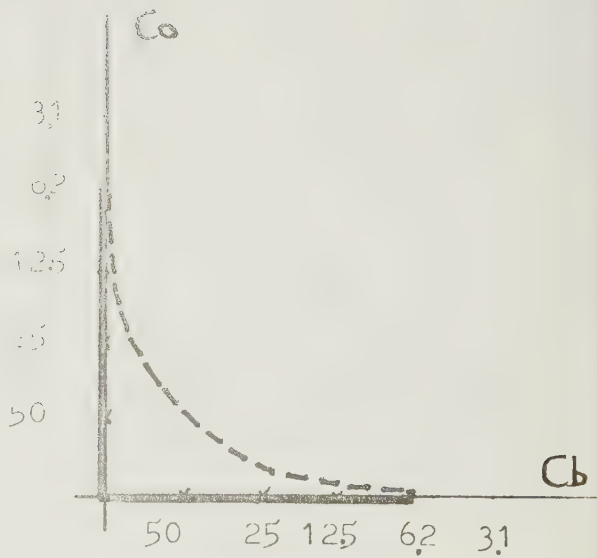
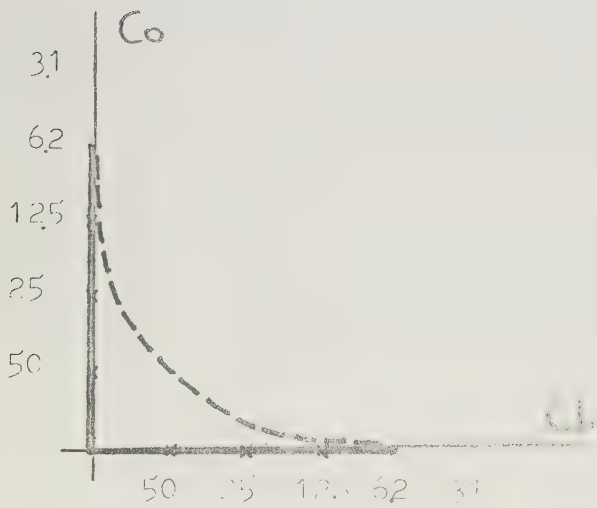
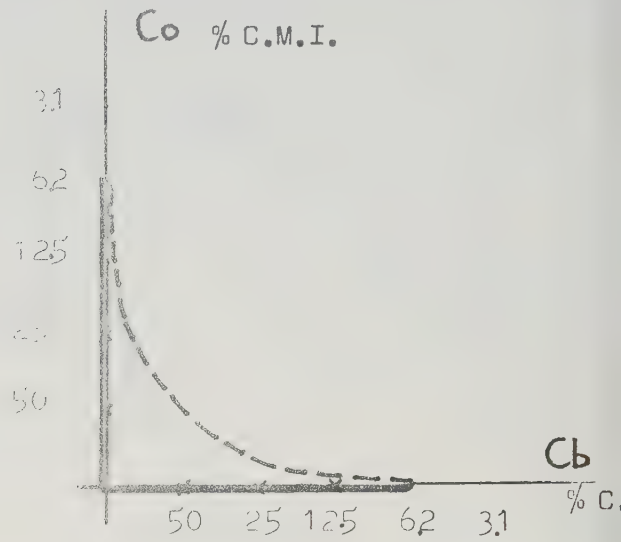
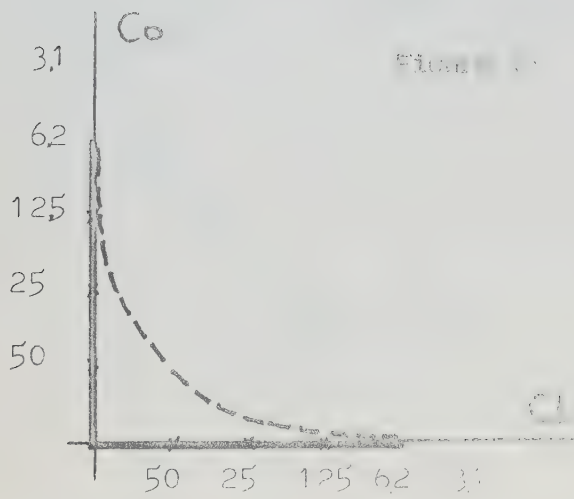
Cette différence observée entre les résultats obtenus en bactériostase et en bactéricidie peut s'expliquer par :

- l'écart important entre les C.M.I. et les C.M.B. de carbénicilline pour les 5 souches de *Pseudomonas aeruginosa* étudiées,
- l'effet bactéricide net obtenu dans les rangées de tubes comprises entre ces deux concentrations.

3) Association gentamycine-colistine

ASSOCIATION
CARBENICILLINE-COLISTINE
Bacteriostase
Pseudomonas aeruginosa

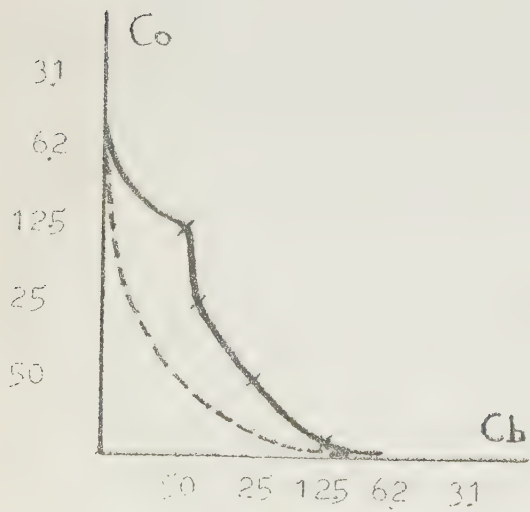
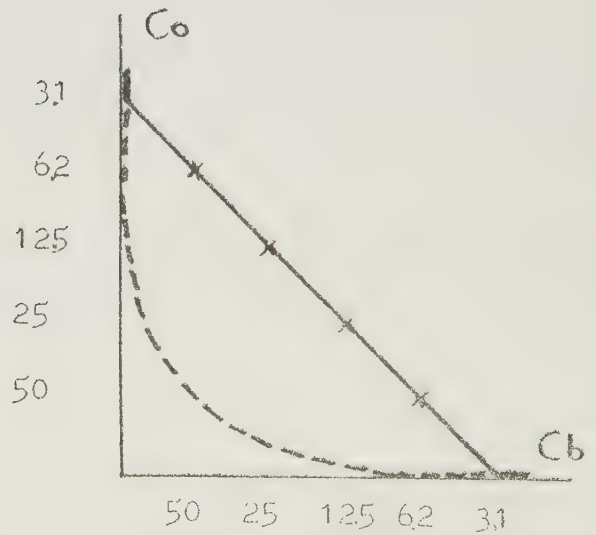
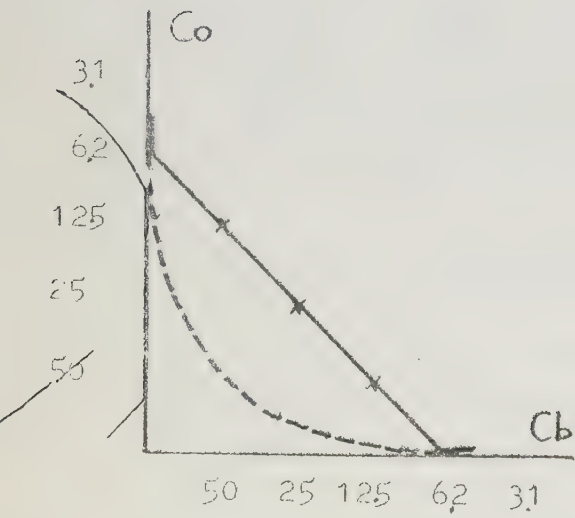
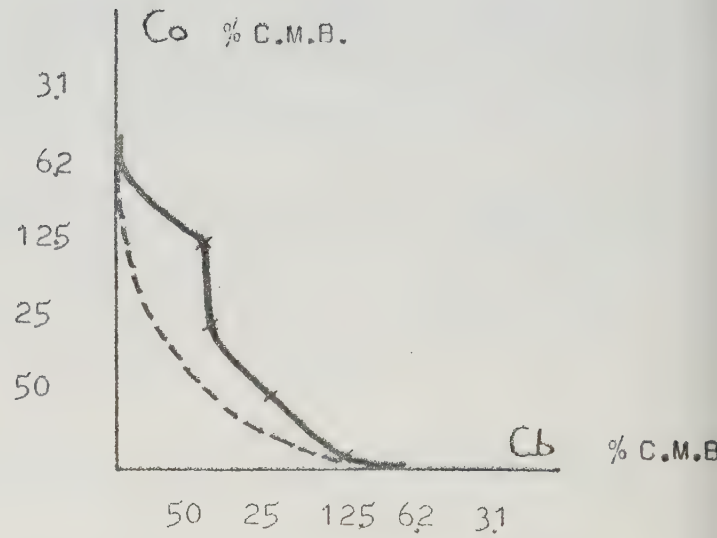
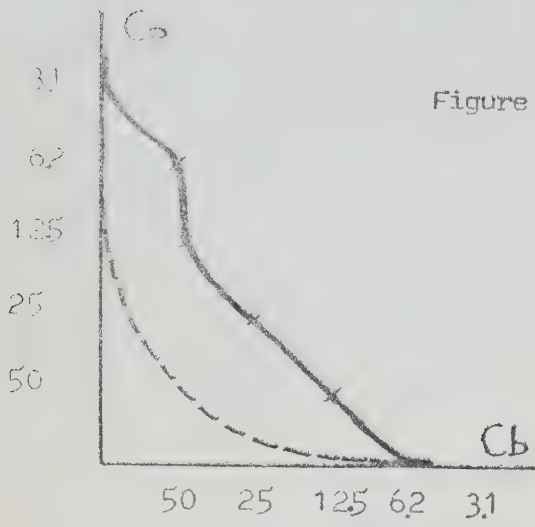
Figure 1



ASSOCIATION
CARBENICILLINE-COLISTINE
Bactericidie

Pseudomonas aeruginosa

Figure 16



En bactériostase, cette association montre pour 2 souches sur 5 un effet d'addition simple, par contre pour les 3 autres, on observe simplement une courbe d'indifférence (Figure 17 page 83).

Les résultats obtenus en bactéricidie confirment les précédents puisque pratiquement sur les 5 souches, nous avons également observé une indifférence entre les 2 antibiotiques (Figure 18 page 84).

Il faut cependant remarquer que l'effet bactéricide observé était plus net dans les tubes contenant les deux antibiotiques, mais le nombre de survivants restait toujours très supérieur à 0,01 p. 100 (entre 1e 10 et 1 p. 100); ceci explique donc les résultats précédents.

4) Associations rifampicine-colistine et rifampicine-gentamycine

Aucune de ces deux associations ne nous a paru manifester sur *Pseudomonas aeruginosa* un effet synergique particulièrement net.

En effet, en bactériostase, comme en bactéricidie, on observe tout au plus un effet additif simple entre ces deux antibiotiques (Figure 19 page 85 et figure 20 page 86).

D'autre part, il faut noter que cet effet se manifeste pour des concentrations élevées de rifampicine.

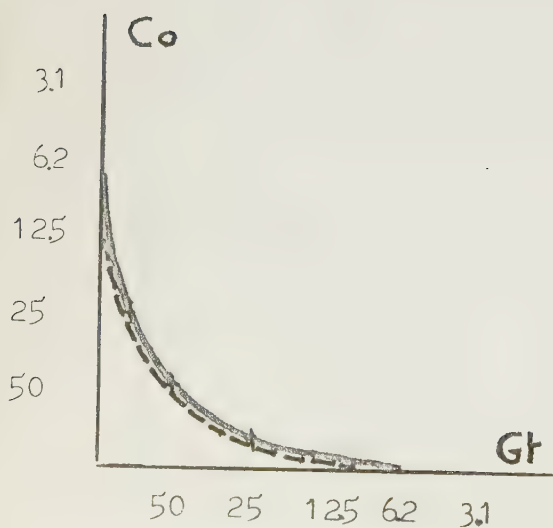
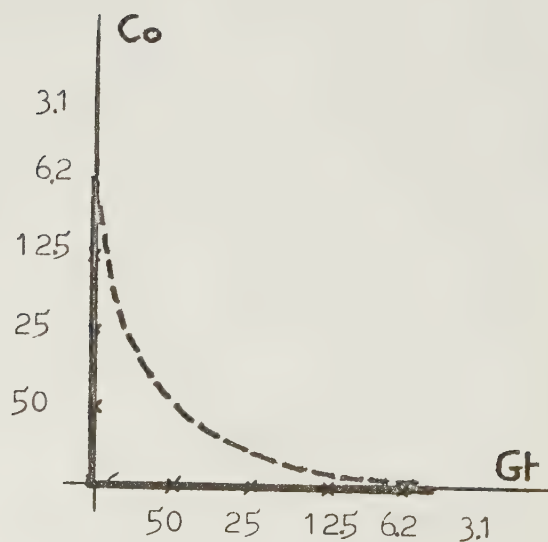
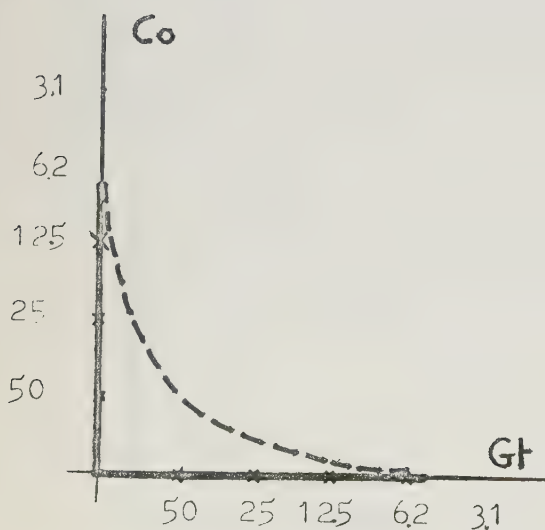
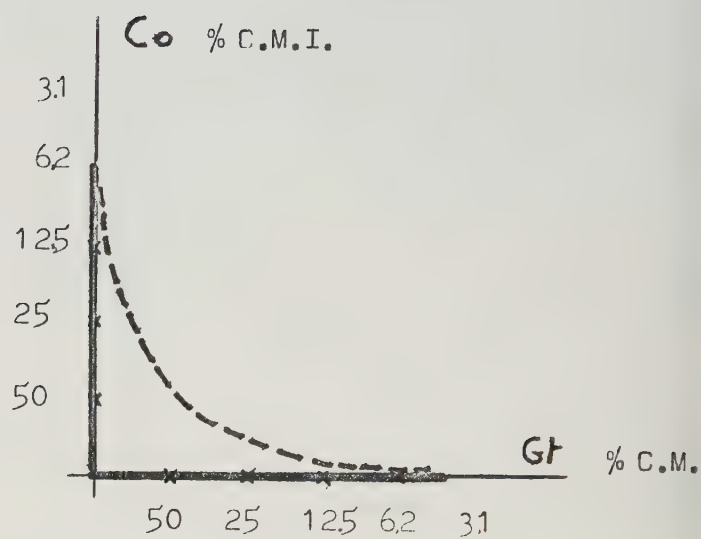
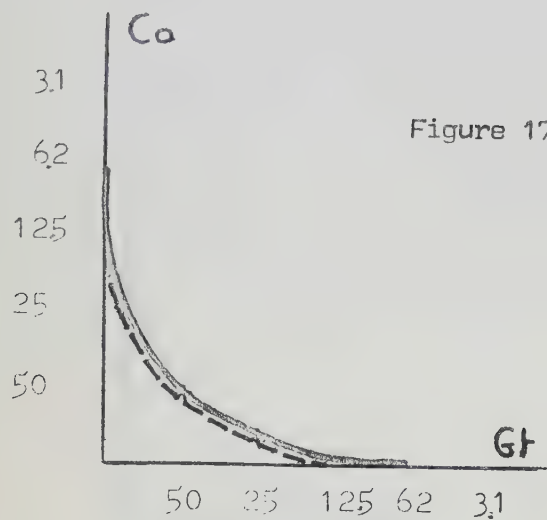
5) Conclusion

L'étude des associations d'antibiotiques actifs sur *Pseudomonas aeruginosa* que nous avons effectuée ici amène aux conclusions suivantes :

C'est l'association carbénicilline-gentamycine qui se montre le plus constamment synergique vis-à-vis de ce germe.

ASSOCIATION
GENTAMYCINE-COLISTINE
Bacteriostase
Pseudomonas aeruginosa

Figure 17

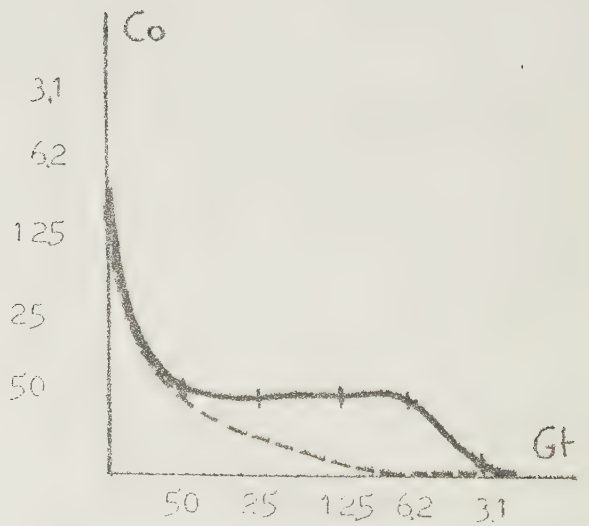
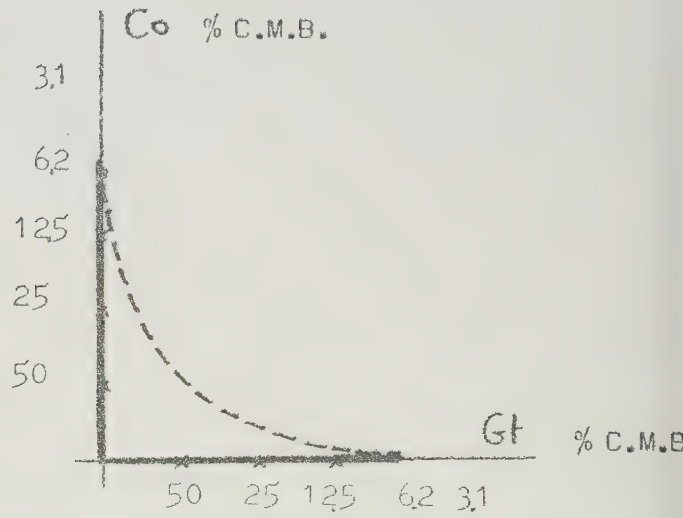
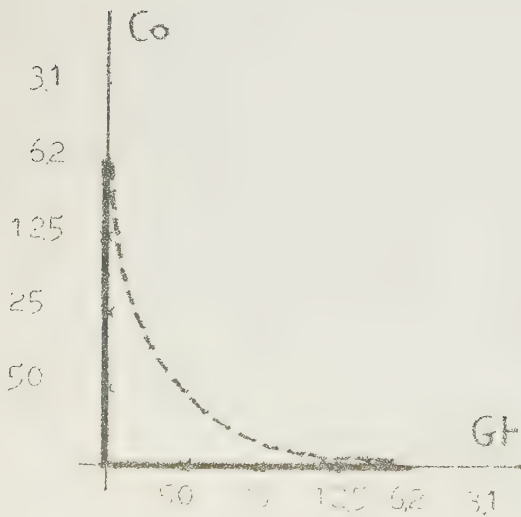
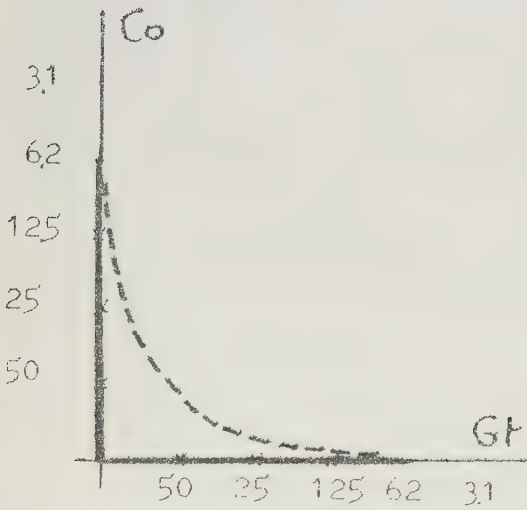
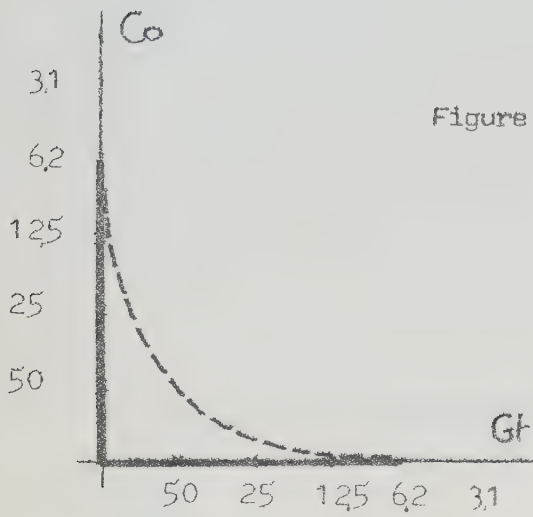


ASSOCIATION
GENTAMYCINE-COLISTINE

Bactericidie

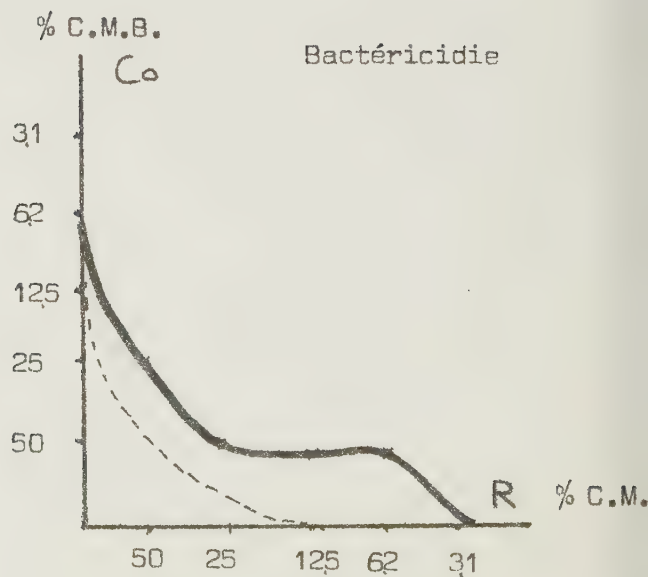
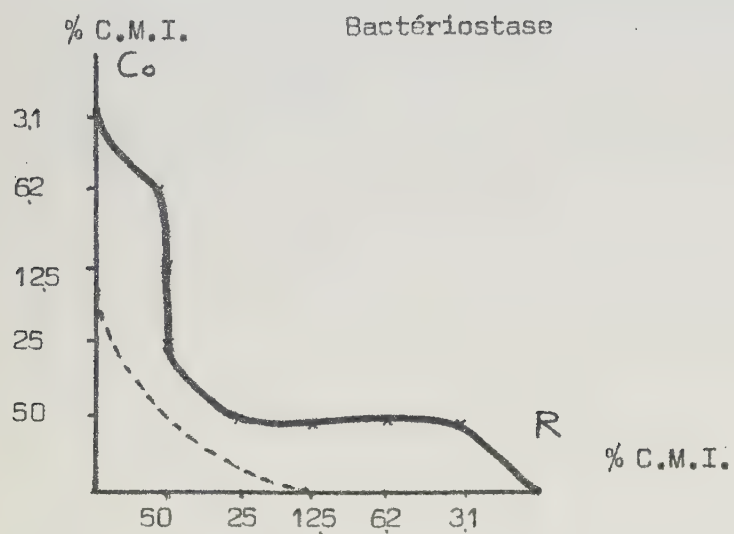
Pseudomonas aeruginosa

Figure 18



ASSOCIATION
RIFAMPICINE - COLISTINE
Pseudomonas aeruginosa

Figure 19

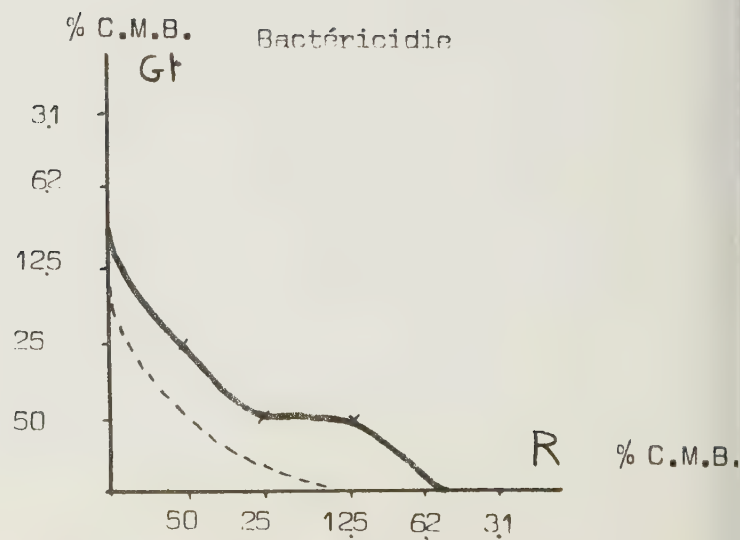
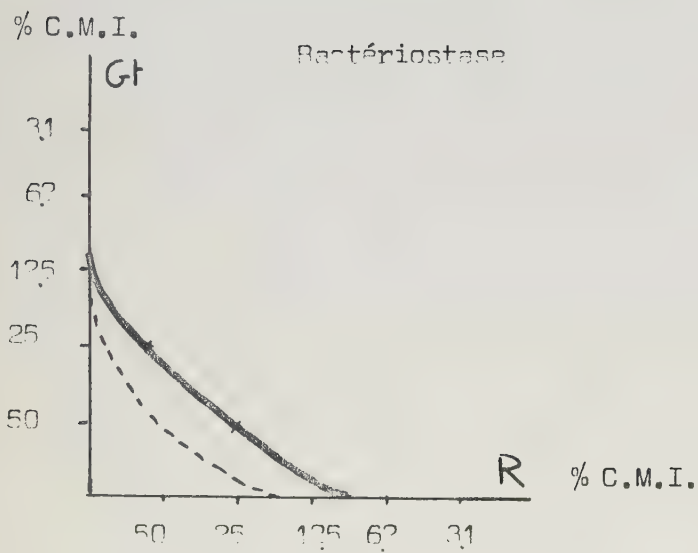


ASSOCIATION

RIFAMPICINE - GENTAMYCINE

Pseudomonas aeruginosa

Figure 20



L'association carbénicilline-colistine l'est moins souvent, mais se manifeste plus sensiblement en bactéricidie.

Quant aux associations gentamycine-colistine, rifampicine-gentamycine et rifampicine-colistine, elles manifestent tout au plus un effet d'addition simple.

TROISIEME PARTIE

DISCUSSION GENERALE

Les résultats que nous avons obtenus sont à interpréter en fonction des travaux antérieurs, des données pharmacocinétiques et de la toxicité de chaque produit étudié.

Nous allons dans la troisième partie de ce travail envisager successivement ces trois aspects du traitement des infections à bacille pyocyanique.

CHAPITRE I

COMPARAISON AVEC LES TRAVAUX ANTERIEURS

L'analyse des travaux antérieurs consacrés aux antibiotiques actifs sur *Pseudomonas aeruginosa* va nous permettre de discuter les résultats que nous avons obtenus.

1) Streptomycine

Un certain nombre d'auteurs ont remarqué que les souches de *Pseudomonas aeruginosa* se répartissent habituellement en deux populations en ce qui concerne leur sensibilité à la streptomycine :

- l'une se place plus ou moins haut dans la zone de sensibilité limite :

Les résultats obtenus sur 86 souches isolées par BUTTIAUX à l'Institut Pasteur de Lille (37) montrent que le pourcentage maximum se situe autour de 16 mcg/ml ; c'est également le cas pour BARBER et WATERWORTH (10) qui sur 25 souches en ont 18 sensibles à 16 mcg/ml ou moins.

BERTOYE et COURTIEU (15) en ont 6 sur 13 dont la C.M.I. est comprise entre 6,5 et 17 mcg/ml.

Pour LUTZ et ses collaborateurs (101) le plus grand nombre de souches composant cette première population à une C.M.I. comprise entre 10 et 20 mcg/ml.

Les chiffres sont plus élevés pour FRANCK et ses collaborateurs (61) qui donnent 50 mcg/ml et BOURSE, 50 à 100 mcg/ml.

De même, POSTIC et FINLAND (129) ont 65,9 p. 100 de souches sensibles seulement à des concentrations comprises entre 25 à 400mcg/ml.

- La deuxième population est composée de souches nettement résistantes, inhibées pour des concentrations supérieures à 100 et même 1000 mcg/ml.

Les deux populations ont une importance variable ; pour GRABER et ses collaborateurs (69), les souches isolées chez les grands brûlés sont presque toujours résistantes alors que celles isolées à partir de selles seraient sensibles.

L'activité bactéricide de la streptomycine sur *Pseudomonas aeruginosa* est modérée ; LUTZ et ses collaborateurs (101) ont seulement 4 souches dont la C.M.B. est comprise entre 50 et 150 mcg/ml.

L'ensemble des résultats laisse donc apparaître, comme nous l'avions précédemment remarqué, que l'action de la streptomycine sur *Pseudomonas aeruginosa* reste assez limitée.

2) Gentamycine

Les différents travaux publiés montrent, contrairement aux résultats obtenus avec la streptomycine, que les souches de *Pseudomonas aeruginosa* ne se répartissent pas en deux populations distinctes de sensibilité

différente vis-à-vis de la gentamycine.

Entre 1963 et 1966, divers auteurs observent que la majorité des souches ont une C.M.I. inférieure à 4 mcg/ml (2) (10) (22) (87) (137) ; certaines sont même inhibées à moins de 1 mcg/ml (22) (137).

La statistique de MOBLEY en 1968, citée par Allan WAITZ (3) porte sur 1 142 souches : elle montre que 86 p. 100 ont une C.M.I. inférieure à 5 mcg/ml ; à 10 mcg/ml, 94 p. 100 sont inhibées.

En 1969, diverses publications confirment les résultats obtenus auparavant.

Les chiffres les plus bas sont donnés par JANBON et ses collaborateurs (83) pour qui 5 souches sur 5 sont sensibles à 0,39 mcg/ml et pour ESCARAZAGA (56) qui sur 55 souches en a 100 p. 100 sensibles à 2,5 mcg/ml.

Pour d'autres, les chiffres sont cependant plus élevés et atteignent souvent 5 mcg/ml ou même les dépassent (166) (168) (170).

DUVAL et ses collaborateurs (50) notent que la majorité des souches utilisées dans leur étude ont une C.M.I. qui se situe entre 2 et 8 mcg/ml.

En 1970, BAKKER et ses collaborateurs (9) ont, sur 15 souches, 13 dont la C.M.I. est à 3,12 mcg/ml ou moins.

Pour ces différents auteurs, le nombre de souches sensibles à plus de 8 mcg/ml est variable ; DUVAL et ses collaborateurs (50) en donnent 20 p. 100.

L'activité bactéricide de la gentamycine sur *Pseudomonas aeruginosa* est certaine :

Suivant les auteurs, la C.M.B. se situe différemment par rapport à la C.M.I. ; elle peut lui être égale (87) ; elle plus souvent de 2 à 4 fois plus élevée (9) (10) (50).

L'effet bactéricide est rapide : 99 p. 100 des bactéries sont tuées à la quinzième minute (137).

Il faut remarquer ici que l'activité in vitro de la gentamycine vis-à-vis de *Pseudomonas aeruginosa* peut varier sous l'influence de divers facteurs ; ceci a été remarqué par différents auteurs.

- La densité de l'inoculum bactérien :

Lorsque celui-ci passe de 10^5 à 10^7 germes/ml, la C.M.I. est doublée pour 12 souches étudiées par KIRBY et ses collaborateurs (86).

- le pH :

Des variations de 7,8 à 5,6 du pH peuvent faire varier la C.M.I. de 1 à 8, et même 32 mcg/ml (137). Ceci montre que la gentamycine est plus active en milieu alcalin, l'acidification du milieu entraînant une baisse très nette de l'activité de l'antibiotique.

- La concentration en sels du milieu :

En bouillon contenant 4 p. 100 de chlorure de sodium, la C.M.I. pour le bacille pyocyanique est multipliée par 32 par rapport à celle obtenue en bouillon dépourvu de sel (137). L'augmentation de la concentration en sulfate de magnésium accroît aussi considérablement la C.M.I. (64)

- Le sérum :

Ajouté aux milieux de culture, le sérum peut diminuer de façon modérée l'activité de l'antibiotique, surtout à fortes concentrations (137).

En conclusion de cette étude de la gentamycine, nous devons signaler que la résistance à cet antibiotique, pressentie par CHABBERT en 1969 (35), semble cependant se confirmer.

Nous avons remarqué dans la statistique portant sur 86 souches isolées dans le service de microbiologie de l'hôpital Henri Mondor au cours de l'année 1969, le nombre élevé de souches dites intermédiaires ; par rapport aux statistiques citées par DUVAL et ses collaborateurs (48) pour les deux années précédentes. Ceci a été confirmé par l'étude des C.M.I.

CHRISTOL et ses collaborateurs (40) ont également observé une modification de la sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* à la gentamycine depuis 4 ans : sur 96 souches isolées en 1966 et 1967, 12 avaient une C.M.I. supérieure à 4 mcg/ml ; par contre, sur 80 souches isolées en 1969 et 1970, 52 ne sont pas inhibées à cette concentration.

Ces auteurs ont démontré l'existence d'un facteur de résistance extra-chromosomique transférable à une souche sensible d'*Escherichia coli* K 12 ; ils pensent que ces différents résultats justifient les règles d'utilisation de la gentamycine énoncées par VIC - DUPONT et ses collaborateurs (162) en 1968 :

- L'utilisation de la gentamycine doit être réservée aux infections dues à des germes qui présentent une sensibilité exclusive à cet antibiotique ou après échec ou contre-indication des autres produits disponibles.

- A effet présumé égal sur un germe donné, il convient de préférer un autre antibiotique ou une association ne comportant pas la gentamycine.

Dans le souci de préserver une efficacité précieuse, mieux vaut proscrire la gentamycine des traitements systématiques.

De l'analyse des travaux concernant la gentamycine, il ressort que les diverses publications analysées confirment les résultats que nous avons obtenus.

La gentamycine apparaît comme un antibiotique efficace sur *Pseudomonas aeruginosa* sur lequel elle manifeste un effet bactéricide net.

Cependant, des études plus récentes laissent entrevoir une augmentation de la résistance.

3) Polymyxines

En 1959, MARTIN et ses collaborateurs (103) inhibent 4 souches avec 1,5 mcg/ml de méthane-sulfonate de colistine.

Pour COURTIEU et ses collaborateurs (42), en 1961, 113 souches sur 119 sont sensibles à 3,1 mcg/ml ou moins de colistine.

POSTIC et FINLAND (129) la même année, notent une différence d'activité entre la colistine et la polymyxine B ; en effet, sur 270 souches de *Pseudomonas aeruginosa* testées, 75,4 p. 100 sont sensibles à 3,1 mcg/ml ou moins de polymyxine B ; par contre, en ce qui concerne la colistine, cette concentration n'inhibe que 38,3 p. 100 des souches et il faut atteindre 6,2 mcg/ml pour en inhiber 88,9 p. 100.

EICKHOFF et FINLAND (53), en 1965, ont testé 225 souches vis-à-vis du sulfate de colistine, du sulfate de polymyxine B et du méthane-sulfonate de colistine ; ces auteurs remarquent qu'avec ce dernier sel, il faut atteindre 25 mcg/ml pour inhiber plus de 90 p. 100 des souches

par contre, avec le sulfate de colistine, la plupart des souches sont inhibées entre 3,1 et 6,2 mcg/ml et avec le sulfate de polymyxine B à 3,1 mcg/ml. Avec ces deux sels, la totalité des souches est inhibée à 12,5 mcg/ml.

L'activité bactéricide des polymyxines sur *Pseudomonas aeruginosa* est très marquée.

MARTIN et ses collaborateurs (103) remarquent qu'après 80 minutes de contact avec l'antibiotique, on ne trouve plus que 0,01 p. 100 de survivants.

Pour PATTE et CHABBERT (123), l'action bactéricide est rapide, mais est influencée par la densité de l'inoculum bactérien : en effet, la C.M.B. varie de 4 à 10 fois lorsque l'inoculum passe de 10^4 à 10^6 germes/ml ; d'autre part, il se produit un phénomène de rebond après une phase de bactéricidie transitoire ; celui-ci n'est dû que dans certains cas à la sélection de mutants résistants.

L'activité bactéricide de la colistine et celle de la polymyxine B sont semblables ; en effet, la C.M.B. pour plus de 80 p. 100 des souches est au plus de 5 mcg/ml pour chaque antibiotique (63).

La fréquence d'apparition des mutants résistants à la colistine est faible sur *Pseudomonas aeruginosa* (38).

ANDRIEU et ses collaborateurs (5) ont également démontré que la bacille pyocyanique devenait in vitro difficilement résistant à la polymyxine B.

L'ensemble des travaux précédemment cités sont en accord avec les résultats que nous avons obtenus : l'activité des polymyxines sur *Pseudomonas aeruginosa* reste constante ; ces antibiotiques ont d'autre part un effet

bactéricide très net sur ce germe.

4) Carbénicilline

Les premiers travaux consacrés à l'action de la carbénicilline sur le bacille pyocyanique ont été publiés en 1967 par ACRED et ses collaborateurs (1) d'une part, et par BRUMFITT et ses collaborateurs (23) d'autre part.

Pour ACRED (1), 68 souches sur 74 sont inhibées par 50 mcg/ml ou moins, 15 étaient sensibles à 25 mcg/ml. Cependant les 6 souches restantes requièrent une concentration de 125 mcg/ml ; l'inoculum utilisé est ici constitué par une dilution au 1/100e d'une culture d'une nuit.

BRUMFITT et ses collaborateurs (23) utilisant un inoculum de 10^4 bactéries/ml, observent que 48 souches sur 93 sont inhibées à 50 mcg/ml ou moins, 46 n'étant sensibles qu'à 100 ou 200 mcg/ml et 5 étant résistantes à cette dernière concentration.

Ces auteurs ont également remarqué une importante variation dans les résultats obtenus avec l'utilisation d'inoculums différents : ainsi, ACRED et ses collaborateurs (1) remarquant qu'il faut atteindre 250 mcg/ml pour obtenir une inhibition avec un grand nombre de souches en utilisant un inoculum de 10^7 germes /ml alors qu'avec 10^5 germes/ml, une concentration de 25 mcg/ml est suffisante. Ces résultats ont été observés à la fois en milieu liquide et en milieu solide.

BRUMFITT et ses collaborateurs (23) comparent les C.M.I. obtenus en utilisant des inoculums de 10^3 et 10^6 germes/ml sur 20 souches de *Pseudomonas aeruginosa*. Avec l'inoculum le plus lourd, les chiffres obtenus sont de 2 à 4 fois plus élevés.

Pour ces auteurs, les variations observées en fonction de l'inoculum bactérien ne sont dues ni à une destruction de l'antibiotique, ni à la sélection de mutants résistants puisque les chiffres de C.M.I. obtenus avec les germes qui poussent à des concentrations élevées sont les mêmes.

La sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* à la carbénicilline a été confirmée par des publications ultérieures.

En 1968, STANDIFORD et ses collaborateurs (147) obtiennent une inhibition pour 95 p. 100 des souches à 75 mcg/ml ou moins ; pour WILLIAMS et ses collaborateurs (174), 50 à 200 mcg/ml sont nécessaires pour inhiber la majorité des 113 souches étudiées.

Ces auteurs ont retrouvé les variations dans les résultats obtenus en fonction de la densité de l'inoculum bactérien.

STRATFORD (150) a étudié l'influence de l'inoculum sur l'antibiogramme standard par la méthode des disques et arrive aux mêmes résultats.

BOXERBAUM et ses collaborateurs (21) ont comparé les C.M.I. de souches muqueuses et rugueuses de *Pseudomonas aeruginosa* isolées de malades présentant une fibrose kystique : les résultats sont semblables puisque la presque totalité des souches des deux catégories ont une C.M.I. de 50 mcg/ml.

Les résultats obtenus en 1969 montrent que plus de la moitié des souches étudiées par les différents auteurs, ont une C.M.I. inférieure à 50 mcg/ml, la totalité étant inhibée à 100 mcg/ml (16) (36) (113) (152) (166).

En 1970, CHABBERT (36) étudie 77 souches en utilisant des cultures jeunes en phase de croissance exponentielle obtenues après 3 à 4 heures

dans un bain-marie à agitation continue.

Les résultats obtenus montrent que 66,2 p. 100 des souches sont sensibles à 32 mcg/ml et 84,4 p. 100 à 64 mcg/ml. 5 souches ont une C.M.I. comprise entre 0,5 et 1 mcg/ml et 2 sont résistantes à 1 024 mcg/ml.

ROSDAHL et ses collaborateurs (136) ont, la même année, déterminé la C.I. 50* de la carbénicilline sur 270 souches de *Pseudomonas aeruginosa*; la moyenne est de 20 mcg/ml, les chiffres varient cependant de 0,5 à 60 mcg/ml.

La carbénicilline présente une réelle action bactéricide sur *Pseudomonas aeruginosa*; les résultats d'ACHEU et ses collaborateurs (11) montrent que celle-ci est très nette après 7 heures de contact mais la croissance reprend ensuite. Pour ces auteurs, cette constatation ne peut pas être due à la sélection des germes résistants.

STANDIFORD et ses collaborateurs (147) ont observé un effet bactéricide identique.

BRUMFITT et ses collaborateurs (23) signalent que la concentration nécessaire pour tuer 99 p. 100 des germes est égale à 2 ou 4 fois la C.M.I. pour la totalité des souches.

Ceci est également signalé pour DUMA et ses collaborateurs (148); ces auteurs ayant utilisé la carbénicilline dans des infections expérimentales à *Pseudomonas aeruginosa*, montrent que dans 5 échecs bactériologiques sur 8, la C.M.B. du germe en cause était égale ou supérieure à 500 mcg/ml alors que dans une seule guérison bactériologique sur 8, la C.M.B. était aussi élevée.

Pour WILLIAMS et ses collaborateurs (174), 55 p. 100 des souches de *Pseudomonas aeruginosa* sont sensibles à 16 mcg/ml.
* concentration inhibitrice 50 p. 100

ont une C.M.B. à 500 mcg/ml ou plus.

Pour VYMOLA et ses collaborateurs (165), 22 souches sur 100 ont une C.M.B. à 100 mcg/ml et 65 à 200 ; les C.M.I. étaient de 25 mcg/ml pour 22 p. 100 des souches et 50 mcg/ml pour 72 p. 100.

YOURASSOWSKI et MONSIEUR (176) ont étudié l'activité bactéricide de la carbénicilline dans le plasma de cobayes in vitro en utilisant des concentrations de 10, 100, 500 et 1 000 mcg/ml.

A 10 mcg/ml, il ne se produit qu'une très légère diminution de la croissance ; par contre, aux trois autres concentrations, l'activité bactéricide est nette après quelques heures, mais précédée d'une phase de bactériostase ; il faut noter qu'avec 100 et 1 000 mcg/ml, il se produit une reprise de croissance tardive.

L'injection pour ces mêmes auteurs de carbénicilline à des cobayes montre que l'activité bactéricide du plasma est nette mais transitoire avec 100 mg/kg ; elle est plus importante avec 500 mg/kg ; l'action bactériostatique du plasma était respectivement obtenue avec des dilutions au 1/4 et au 1/8e 15 minutes après l'injection, elle diminuait nettement au bout d'une heure.

L'activité de la carbénicilline peut varier avec le pH : pour SABATH (138) l'antibiotique est 12 fois plus actif sur *Pseudomonas aeruginosa* à pH 5,5 qu'il ne l'est à pH 8,3.

L'apparition d'une résistance à la carbénicilline a été signalée par un certain nombre d'auteurs.

MARKS et ses collaborateurs (102) l'ont observé in vivo chez 4 malades où des variations de 4 à 16 fois de la C.M.I. ont été notées pour des germes qui avant traitement étaient inhibés à 50 mcg/ml.

HOFFMAN et ses collaborateurs (77) rapportent des résultats comparables puisque 9 germes hautement résistants ont été réisolés, après traitement alors que la C.M.I. variait auparavant entre 3,9 et 62,5 mcg/ml.

Il nous faut citer ici les travaux de BELL et ses collaborateurs (14) qui ont démontré une sensibilité hétérogène sur 8 souches par repiquage avec un inoculum lourd sur des milieux contenant de la carbénicilline.

WATANAKUNAKORN et ses collaborateurs (171) ont remarqué sur plusieurs souches de *Pseudomonas aeruginosa* l'apparition d'une résistance par transformation en sphéropastes.

Quant à NEWSOM et ses collaborateurs (116), ils ont identifié une souche de *Pseudomonas aeruginosa* produisant une carbénicillinase dont l'activité est particulièrement importante.

En conclusion de cette étude concernant la carbénicilline, nous pouvons remarquer que les valeurs de C.M.I. de cet antibiotique vis-à-vis de *Pseudomonas aeruginosa* sont relativement élevées, ainsi que nous l'avions déjà signalé.

Ces valeurs sont cependant assez variables selon les auteurs : ceci est probablement dû aux différences entre les méthodes, aux variations dans les conditions expérimentales et à l'effet du pH ou de l'inoculum bactérien.

L'effet bactéricide de la carbénicilline est net, mais cependant moins important que celui des polymyxines et de la gentamycine.

5) Associations d'antibiotiques

A) Association des β lactamines entre elles

L'association de β lactamines, l'une sensible et l'autre résistante à la pénicillinase doit théoriquement permettre d'obtenir un effet synergique en inhibant l'expression de la résistance par production de cette enzyme, l'une des substances jouant un rôle inhibiteur en bloquant l'enzyme, l'autre peut ainsi devenir active.

SABATH et ses collaborateurs (139) ont associé entre elles diverses β lactamines sur 8 souches de *Pseudomonas aeruginosa* ; ils obtiennent une synergie entre l'ampicilline et la cloxacilline, mais à concentrations élevées.

D'autres auteurs ont testé ces associations.

FEKETY et ses collaborateurs (58) étudiant des combinaisons comportant la carbénicilline et une autre β lactamine dont la céphalotine observent dans la plupart des cas une indifférence.

C'est ce qu'obtiennent également NEU et SWARZ (114) en associant la carbénicilline à la méthicilline.

EICKOFF (52) observe une synergie entre ampicilline et dicloxacilline, mais un antagonisme entre ce dernier antibiotique et la carbénicilline.

Il semble donc que les associations de β lactamines entre elles, malgré certains résultats satisfaisants, ne paraissent pas constamment synergiques.

B) Associations carbénicilline et oligosaccharides

Les associations des β lactamines et des oligosaccharides se mon-

trient habituellement synergiques ; l'association carbénicilline-gentamycine sur *Pseudomonas aeruginosa* a été étudiée par un certain nombre d'auteurs.

Déjà en 1967, BAUMFITT et ses collaborateurs (23) remarquaient une synergie importante entre ces deux antibiotiques ; en effet, l'inhibition produite à 500 mcg/ml de carbénicilline et 3 mcg/ml de gentamycine était obtenue respectivement à 3 et 0,75 mcg/ml pour les deux produits en association. La C.M.B., respectivement à 1 000 et 12,5, passait en association à 6 et 1,5 mcg/ml.

SONNE et JAWETZ (145) obtiennent sur 10 souches un effet synergique en bactériostase, celui-ci est net seulement pour 7 souches en bactéricidie.

Ces auteurs ont étudié la courbe de bactéricidie horaire de l'association sur 2 souches avec un inoculum de 10^3 germes/ml. Alors que chaque antibiotique isolé ne montre pratiquement aucun effet bactéricide à la dose de 100 ou 50 mcg/ml pour la carbénicilline et 0,5 ou 0,125 mcg/ml pour la gentamycine, la bactéricidie est très nette après 6 heures de contact avec l'association.

EICKOFF (52) observe sur 27 souches un effet synergique modéré avec la même association. L'étude de la courbe de bactéricidie horaire montre que l'association est plus efficace que chacun des deux antibiotiques isolés pour 3 souches seulement sur 6.

SMITH et ses collaborateurs (144) observent un effet synergique pour 5 souches sur 10. La courbe de bactéricidie, étudiée pour ces auteurs sur 2 souches, objective un effet bactéricide net après 4 à 8 heures pour une association comportant 50 mcg/ml de carbénicilline et 3 mcg/ml de gentamycine ; cet effet bactéricide est durable alors qu'avec chacun des deux antibiotiques isolés, il est beaucoup plus modéré et la croissance reprend très vite.

VACEK et WAGNEROVA (157) ont étudié sur 5 souches l'action de 2,5 mcg/ml de gentamycine avec des doses croissantes de carbénicilline. Ces auteurs observent également une synergie mais pour des doses faibles de carbénicilline, la croissance reprend après une phase de bactéricidie transitoire.

MORENO LOPEZ et ses collaborateurs (109) étudiant les C.M.I. de la gentamycine isolée et en présence de 20 mcg de carbénicilline sur 50 souches de *Pseudomonas aeruginosa*, montrent que celles-ci descendent de façon spectaculaire en présence de ce dernier antibiotique, par contre, FEKETY et ses collaborateurs (58) n'observent un effet synergique entre ces deux antibiotiques que pour 9 souches sur 20.

De l'ensemble de ces travaux, il ressort au total que l'association carbénicilline-gentamycine est synergique.

D'autres oligosaccharides ont été utilisés sur *Pseudomonas aeruginosa* en association avec la carbénicilline.

Pour BRUMFITT et ses collaborateurs (23), l'association carbénicilline-streptomycine est trouvée synergique sur 3 souches. Par contre, l'association carbénicilline-kanamycine montre dans la plupart des cas un effet d'indifférence (58) (143).

C) Association carbénicilline-polymyxines

Les résultats concernant ces associations sont plus variables.

SMITH et ses collaborateurs (144) observent une synergie entre la carbénicilline et la polymyxine B pour 5 souches sur 10 ; il est à noter que l'association carbénicilline-gentamycine est précisément inactive sur ces 5 souches alors qu'elle l'est sur les 5 autres.

BRUMFITT et ses collaborateurs (23) ont également remarqué une synergie pour 3 souches entre la carbénicilline et la colistine.

EICKOFF (52) a observé par contre pour 6 souches sur 27 un certain antagonisme entre la carbénicilline et la polymyxine B. Pour ces 6 souches, l'association carbénicilline-gentamycine se montrait synergique dans 4 cas et additive dans 2 cas.

Cet auteur a également étudié les courbes de bactéricidie avec 6 souches. L'association montre un effet bactéricide plus net après 6 à 8 heures pour 4 d'entre elles.

Cette méthode n'a, par contre, montré aucun antagonisme entre les deux antibiotiques. Il faut cependant noter que parmi ces 6 souches, si cet auteur a observé un effet synergique en bactéricidie, l'effet de l'association était 3 fois additif et 1 fois antagonisme en bactériostase.

MOUTON et HOLTRIGER (111) ont retrouvé un antagonisme entre la carbénicilline et la colistine en bactériostase, sur plusieurs souches de *Pseudomonas aeruginosa* en utilisant la technique de diffusion à partir de bandes de papier imprégnées d'antibiotiques.

D) Associations comorenant les polymyxines

a) Association gentamycine-colistine

Elle a été trouvée antagoniste par MOUTON et HOLTRIGER (111) avec la méthode des bandes de papier.

BULGER et KIRBY (24) l'ont trouvée partiellement synergique pour 4 souches sur 13 en bactériostase ; en ce qui concerne les 9 autres souches, l'association s'est montrée aussi ou légèrement plus active que le

plus actif des deux composants ; ces résultats ont été confirmés par l'étude des courbes de bactericidie horaire.

Pour ONUMA et ses collaborateurs (120) l'association gentamycine-colistine est indifférente.

b) Association colistine-kanamycine

En étudiant 6 souches de *Pseudomonas aeruginosa* avec cette association, CHABBERT (32) la trouve additive dans 5 cas et antagoniste dans 1 cas.

c) Association polymyxine-streptomycine

ANDRIEU et ses collaborateurs (5) la classe dans les associations faiblement synergiques ou indifférentes.

d) Associations polymyxines-tétracyclines

Pour ANDRIEU et ses collaborateurs (5), les associations des polymyxines avec les différents tétracyclines se montrent nettement synergiques vis-à-vis de *Pseudomonas aeruginosa*, (en 1957.)

CHABBERT (32) a étudié sur 6 souches l'association colistine-tétracyclines et l'a trouvée synergique dans tous les cas par la méthode de diffusion en gélose. (en 1961)

Par contre, pour BULGER et KIRBY (24), elle n'est partiellement synergique que dans 1 cas sur 4 et indifférente ailleurs.

e) Association polymyxines-rifampicine

Pour CHABBERT (34), l'association de 50 p. 100 de la dose inhibi-

trine de rifampicine et de colistine est bactéricide et ne laisse subsister que 0,01 p. 100 de germes.

F) Association polymyxine B- colistine

CHABBERT (32), d'une part, MARTIN et ses collaborateurs (103), d'autre part, la trouve simplement additive par la technique de diffusion en gélose ou la technique de dilution en carré en milieu liquide.

E) Autres associations

a) Association tétracycline-kanamycine

Sur 6 souches de *Pseudomonas aeruginosa*, cette association montre pour CHABBERT (32) 3 cas d'addition simple et 3 cas d'antagonisme.

b) Associations entre l'acide nalidixique et la colistine ou la gentamycine

Pour ONUMA et ses collaborateurs (120) de telles associations montrent un effet inhibiteur supérieur à celui obtenu avec chaque produit utilisé isolément.

F) Conclusion

L'analyse des travaux concernant les associations d'antibiotiques actives sur *Pseudomonas aeruginosa* nous permet de constater que les associations entre la carbénicilline et les oligosaccharides, notamment la gentamycine, se montrent particulièrement synergiques, ce qui est en accord avec les résultats que nous avons obtenus; les associations entre les polymyxines et les tétracyclines peuvent l'être aussi parfois.

Les résultats concernant les associations carbénicilline-polymyxines sont plus inconstants alors que la plupart des autres associations étudiées manifestent au plus un effet simplement additif.

CHAPITRE II

ETUDE DES DONNEES PHARMACOCINETIQUES

L'étude la pharmacocinétique des antibiotiques permet d'établir les relations entre les différents taux humoraux obtenus avec les posologies usuelles d'une part, et les concentrations efficaces de ces substances vis-à-vis des bactéries d'autre part.

Nous allons donc étudier ici la pharmacocinétique de la streptomycine, de la gentamycine, des polymyxines et de la carbénicilline.

En ce qui concerne ce dernier antibiotique, nous avons personnellement effectué un certain nombre de dosages sanguins et urinaires chez des malades traités à l'hôpital Henri Mondor.

1) Streptomycine

La streptomycine n'est pas absorbée par voie orale ; elle est habituellement administrée par voie intra-musculaire ; après une injection de 1 g, on trouve dans le sérum les taux suivants (63) :

25 à 50 mcg/ml après 1 heure

25 à 45 mcg/ml après 2 heures

15 à 25 mcg/ml après 4 heures.

Il reste moins de 10 mcg/ml après 6 heures (156).

La voie intra-rachidienne est fréquemment utilisée dans le traitement des méningites : on emploie ici des doses de 0,05 à 0,1 g ; les taux ainsi atteints dans le liquide céphalo-rachidien sont de l'ordre de 750 à 2 000 mcg/ml alors qu'on y obtient seulement des chiffres variant entre 2 et 7 mcg/ml après une injection intra-musculaire (63).

La streptomycine est rapidement excrétée dans l'urine et 30 à 90 p. 100 de la dose injectée y sont retrouvés après 24 heures ; les taux urinaires atteignant 1 000 mcg/ml avec des doses de 1 g ou plus (63).

Seulement 1 p. 100 de l'antibiotique est excrété par la bile ; les taux que l'on y trouve sont de l'ordre de 3 à 12,5mcg/ml. Enfin la diffusion intra-cellulaire de la streptomycine est bonne.

Ces résultats montrent que les taux humoraux de la streptomycine sont le plus souvent inférieurs aux concentrations efficaces de cet antibiotique sur *Pseudomonas aeruginosa* ; seuls les taux urinaires ou ceux obtenus après une injection intra-rachidienne paraissent suffisamment élevés.

2) Gentamycine

La gentamycine s'utilise généralement par voie intra-musculaire à la dose de 1 à 4 mg/kg/jour en 3 injections quotidiennes.

Après une injection de 40 mg chez l'adulte à reins sains, on observe une heure plus tard un pic de 2 à 4 mcg/ml (45) ; après 4 heures il ne reste plus que 1,3 à 2,8 mcg/ml.

Après une injection de 80 mg, le pic obtenu est en moyenne à 7 mcg/ml (4 à 12) , $\frac{1}{2}$ heure à 2 heures après ; il ne reste qu'1 mcg/ml 8 heures après (67).

TINGELL et ses collaborateurs (66) donnent une moyenne de 2,6 mcg/ml après 1 heure, 0,8 mcg/ml après 7 à 8 heures, lorsque la dose injectée est de 0,4 mg/kg.

Pour une dose de 1 mg/kg, le pic moyen après une heure est de 7 mcg/ml.

Il existe une relation inverse entre le poids et le taux maximum obtenu dans le sérum.

PINES et ses collaborateurs (128) ont obtenu avec une dose plus élevée (120 mg en une injection) des taux sanguins égaux ou supérieurs à 10 mcg/ml ; pour ces auteurs, l'utilisation de la gentamycine en aérosols ne modifie pas ces taux.

HARLAN STONE et KOLB (75) obtiennent un pic de 8 à 12 mcg/ml avec une dose de 2 à 3 mg/kg.

Chez les malades porteurs de lésions rénales sévères, les taux obtenus dans le sérum peuvent rester élevés pendant 2 à 3 jours ; c'est pourquoi la fréquence des injections doit être diminuée dans ces cas (66) (67).

Chez l'enfant, les taux obtenus avec des doses de l'ordre de 0,4 mg/kg se situent entre 1,35 et 3,08 mcg/ml après $\frac{1}{2}$ heure ; 8 heures après, il reste seulement 0,04 à 0,14 mcg/ml (119).

Dans les urines, les taux observés sont beaucoup plus élevés puisque l'on atteint des chiffres supérieurs à 100 mcg/ml chez le sujet normal (119).

Chez 9 patients, COX (43) obtient des concentrations de 32 à 54 mcg/ml dans la plupart des cas avec des doses variant entre 0,4 et

1,5 mg/kg.

Dans le liquide céphalo-rachidien, les taux obtenus peuvent être notables en cas d'inflammation des méninges avec un traitement intra-musculaire comportant 1 à 2 mg/kg de gentamycine. Cependant ils dépassent rarement 1 mcg/ml (115) Il peut être nécessaire de recourir en plus à la voie locale (intra-rachidienne ou intra-ventriculaire) en injectant 1 à 2 mg/jour dans le liquide céphalo-rachidien (94) (115). Les taux sont alors plus élevés et peuvent dépasser 5 mcg/ml. (115)

3) Polymyxines

Les polymyxines ne sont pas absorbées par voie orale ; elles sont donc administrées pour le traitement d'une infection autre qu'intestinale par voie parentérale (intra-musculaire ; rarement intra-veineuse) ; cependant, les taux sanguins obtenus avec les posologies usuelles sont relativement bas.

Pour BARNETT et ses collaborateurs (11), ils se situent entre 1 et 2 mcg/ml 1 à 2 heures après une injection intra-musculaire de 60 mg de sulfate de polymyxine B.

Les taux observés par PESSEREAU et ses collaborateurs (127) atteignent 100 unités/ml de méthane-sulfonate de colistine entre 1 et 2 heures après une injection de 1 million d'unités ; avec 2 millions d'unités, ces auteurs atteignent 170 Unités/ml et 200 Unités/ml avec 3 millions d'unités. Cependant, ces taux baissent assez rapidement et tombent respectivement à 30, 50 et 60 Unités/ml vers la 10e ou la 12e heure.

GOODWIN et FRIEDMANN (68) ont déterminé les taux sanguins de méthane-sulfonate de colistine chez des malades porteurs de lésions rénales, par comparaison avec des sujets normaux.

Les pics obtenus après 1 à 2 heures suivant une injection de 75 mg sont égaux ou supérieurs à 3 mcg/ml ; au bout de 6 heures, on ne trouve plus chez les sujets normaux qu'environ 1 mcg/ml ; ce même taux persiste jusqu'à la 12e heure chez des sujets porteurs de lésions rénales ; en cas de lésions plus sévères, les taux sanguins peuvent dépasser 12 mcg/ml 12 heures après une injection de 75 mg. Lorsque la fonction rénale est très altérée, ces auteurs observent des taux de l'ordre de 1 à 1,5 mcg/ml jusqu'à la 24e heure.

Dans les urines, PESSEREAU et ses collaborateurs (127) remarquent que dans 80 p. 100 des cas, la concentration maximale est atteinte 1 heure au moins après l'injection ; les taux urinaires, pour ces auteurs sont supérieurs à 1 000 Unités/ml avec une injection de 1 millions d'unités ; avec une injection de 2 ou de 3 millions d'unités, ils peuvent atteindre ou dépasser 4 000 Unités/ml. Pour MARTIN et ses collaborateurs (103), les taux urinaires de colistine dépassent 400 mcg/ml à la 7e heure avec une dose de 5 mg/kg ; ce taux peut se maintenir pendant 12 à 15 heures.

Dans le liquide céphalo-rachidien, MARTIN et ses collaborateurs (103), notent que les taux retrouvés peuvent atteindre la moitié ou le tiers de ceux obtenus dans le sang chez l'enfant ; ceci n'est pas le cas chez l'adulte où dans l'ensemble, les polymyxines traversent mal la barrière méningée.

Il semble ressortir des résultats qui précèdent que les différents taux humoraux de polymyxines obtenus avec des posologies couramment utilisées en clinique soient dans l'ensemble compatibles avec les concentrations nécessaires à l'action de ces antibiotiques sur *Pseudomonas aeruginosa*.

4) Carbénicilline

A) Etude expérimentale

a) Matériel et méthodes

Nous avons déterminé les concentrations sériques et urinaires chez un certain nombre de sujets traités à l'hôpital Henri Mondor.

Les dosages ont été effectués par diffusion en gélose selon une méthode microbiologique en utilisant des plaques de verre de 40 cm x 40 cm ; le milieu utilisé a été le milieu n° 2 de Grove et Randall pH 6,6 ; la souche utilisée : *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10 701.

Les différents échantillons ont été répartis dans des cupules creusées dans la gélose ; la lecture a été faite après incubation à 30 °C pendant 18 heures.

La gamme étalon et les dilutions des échantillons ont été réalisées dans du sérum de poulain* pour les dosages sériques, et dans un tampon phosphate pH 7 pour les dosages urinaires.

Chaque point a été mesuré 5 fois.

Les doses administrées ont été 5 g, 7 g, 10 g et 15 g en perfusion veineuse suivant 3 modalités : (3 perfusions par 24 heures)

- perfusion continue de 1 heure,
- perfusion continue de 2 heures,
- perfusion de 2 heures, une moitié étant administrée en $\frac{1}{2}$ heure, et l'autre en 1 $\frac{1}{2}$ heure (modalité habituellement recommandée).

b) Résultats

Les résultats que nous avons obtenus apparaissent dans les tableaux et les courbes suivants (tableaux et figures de la page 117 à la page 125).

* sérum de poulain, filtré, sans antibiotique, de l'Institut Pasteur.

Concentrations sériques de Carbénicilline après
perfusion de 5 g. (mcg/ml)

2,5 g. en une demi-heure + 2,5 g. en une heure et demie.

	20e mn	40e mn	3e h	6e h
BAI...	310	380	390	184
BAI...	240	250	260	

Tableau 5

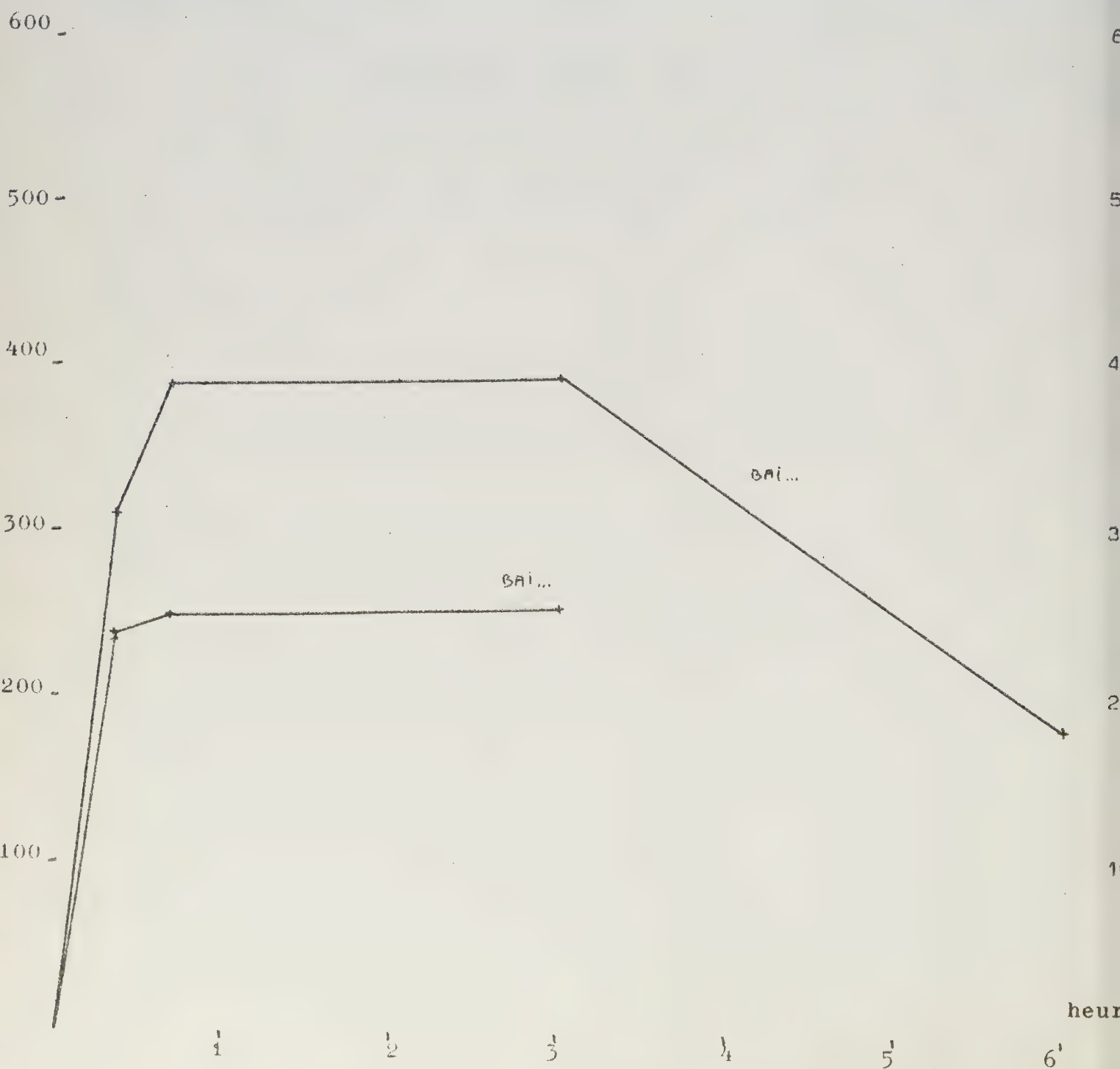
800 - Carbénicilline
(mcg/ml)

Figure 21

Perfusion de 5 g :

-2,5 g en 1/2 h

-2,5 g en 1 h 1/2



Concentrations sériques de Carbénicilline après
perfusion de 7 g. (mcg/ml)

1 - Passée en une heure.

	20e mn	40e mn	3e h	6e h
BON...	340	410	300	
PIR...	320	490	155	49

2 - Passée en deux heures.

	20e mn	40e mn	3e h	6e h
FAR...	14,5	100	72	

3 - 3,5 g. en une demi-heure + 3,5 g. en une heure et demie.

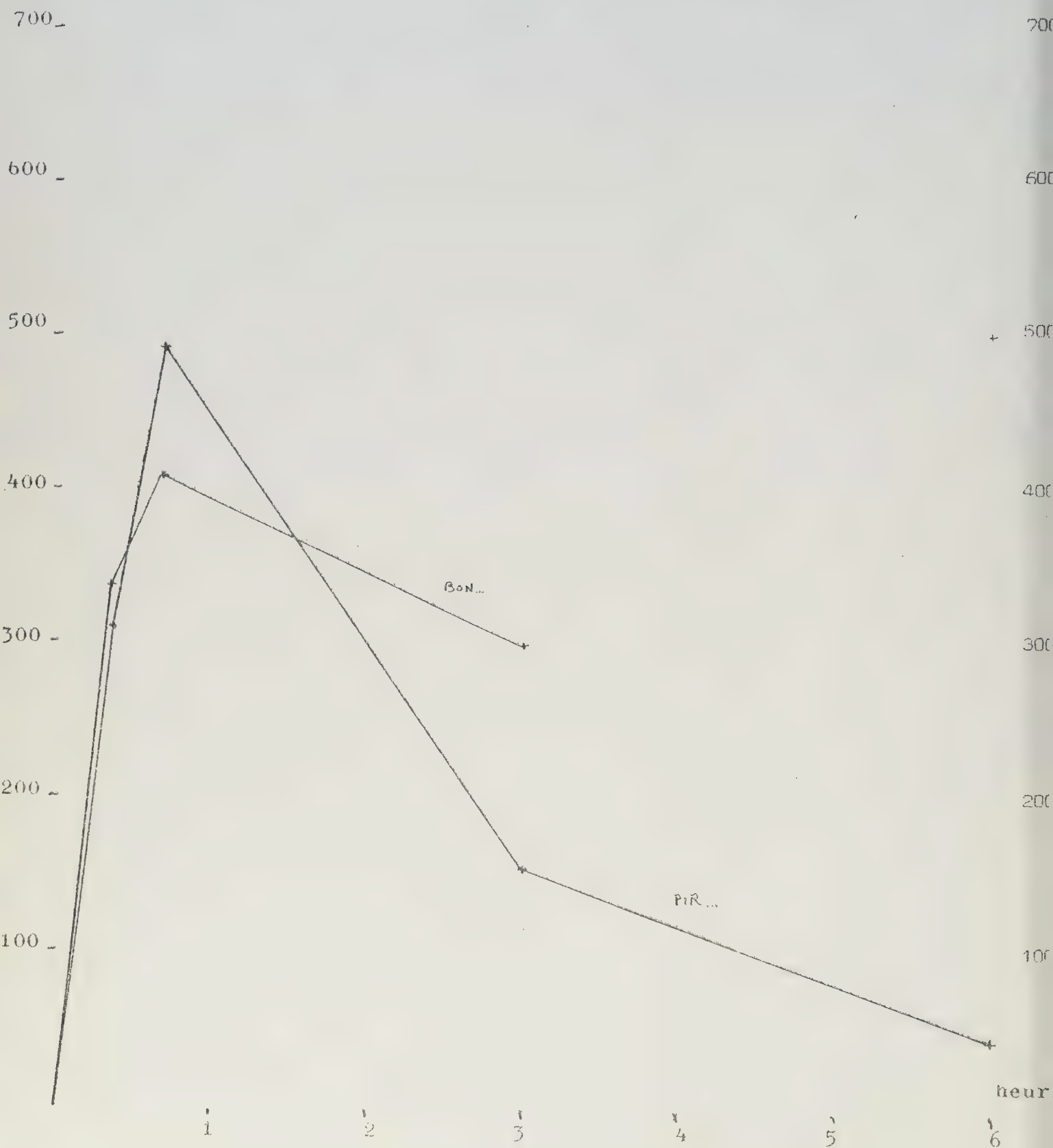
	20e mn	40e mn	3e h	6e h
PAS...	380	520	120	80

Tableau 6

Carbénicilline
(mcg/ml)

Figure 22

Perfusion de 7g en 1 h.

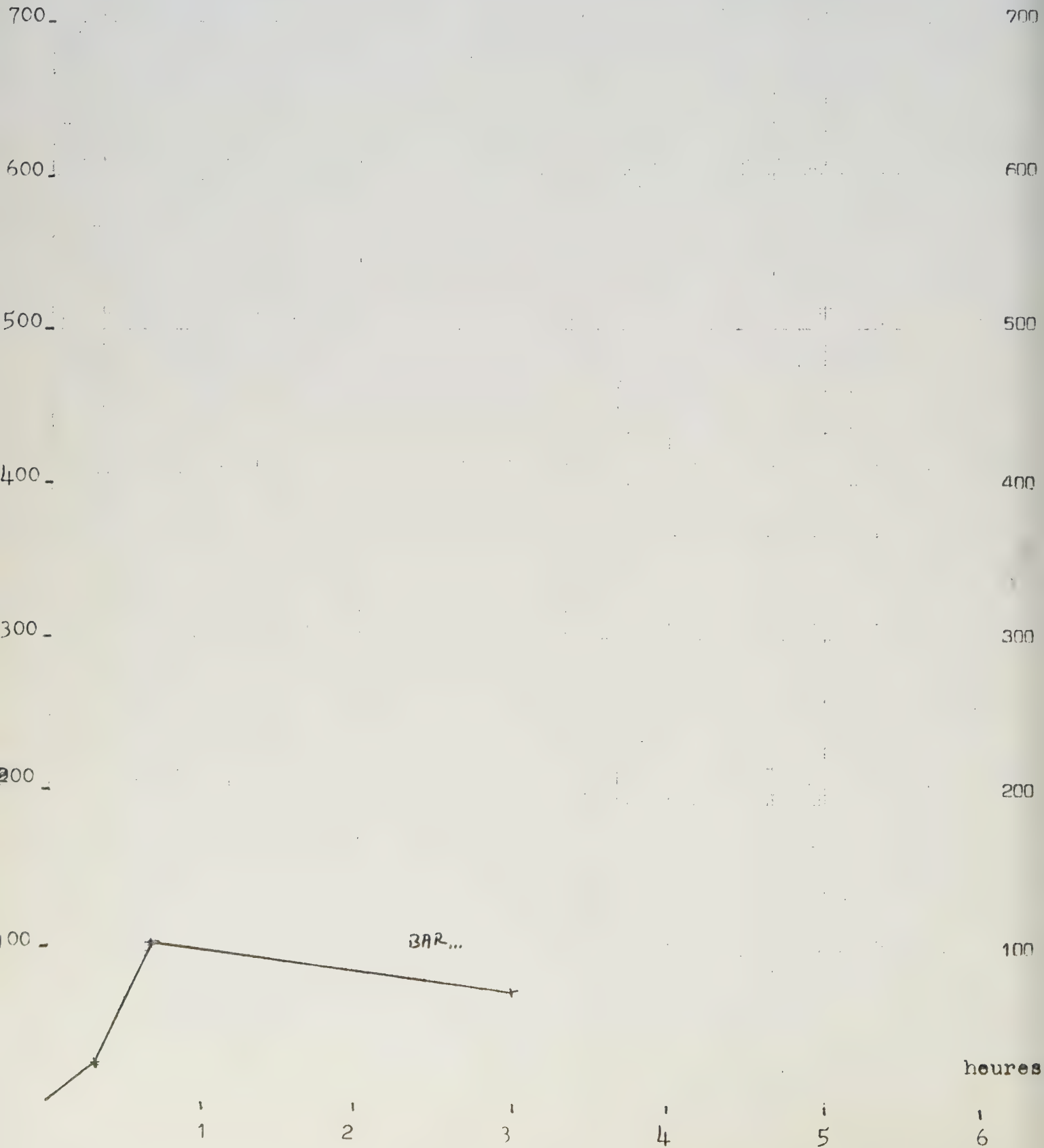


800_ Carbénicilline
(mcg/ml)

800

Figure 23

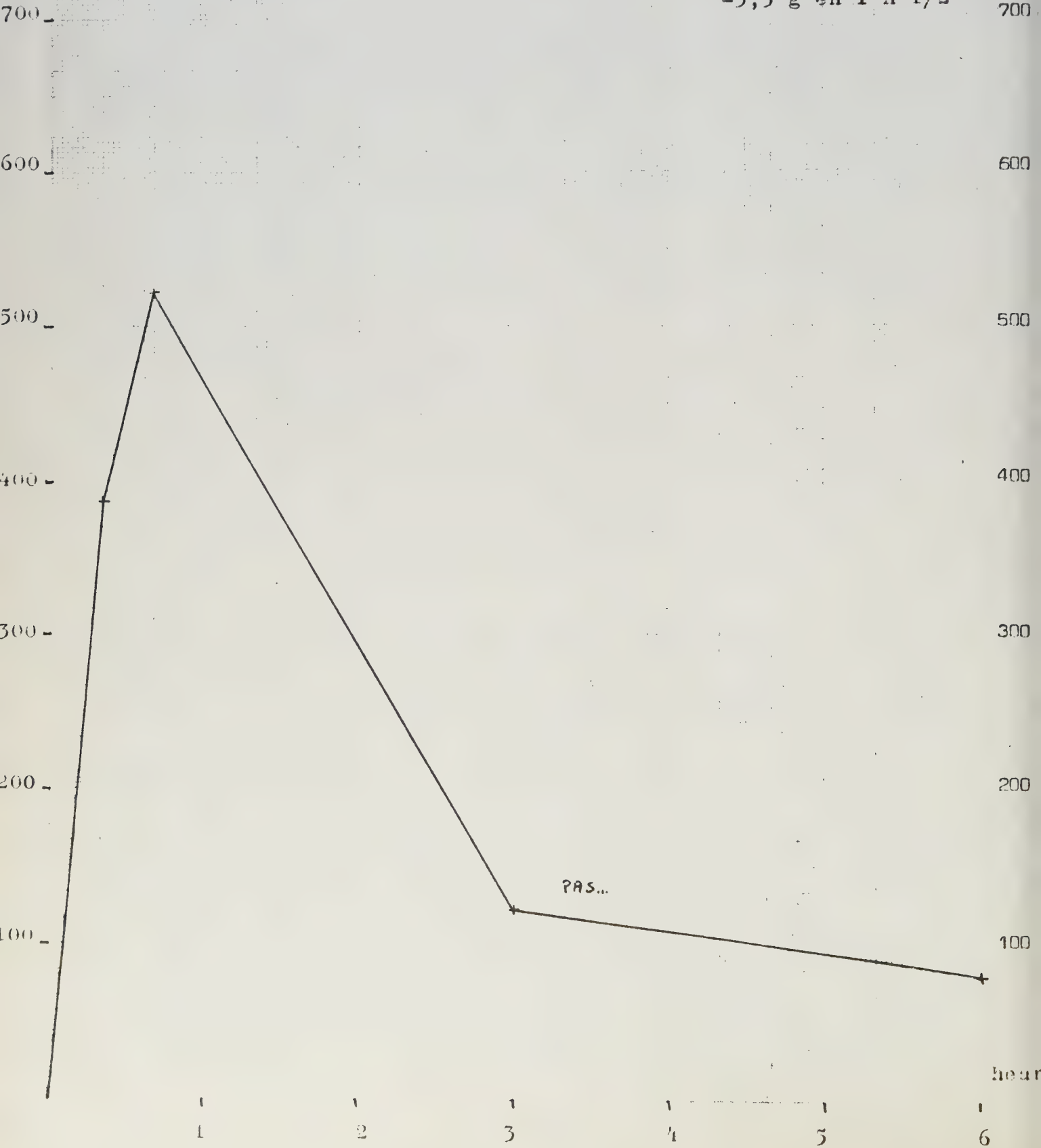
Perfusion de 7 g en 2 h.



800_ Carbénicilline
(mcg/ml)

Figure 24

Perfusion de 7 g:
- 3,5 g en 1/2 h
- 3,5 g en 1 h 1/2



Concentrations de la nicotine après
injection (en mg. par kg. de poids)

1 - Passée en une heure.

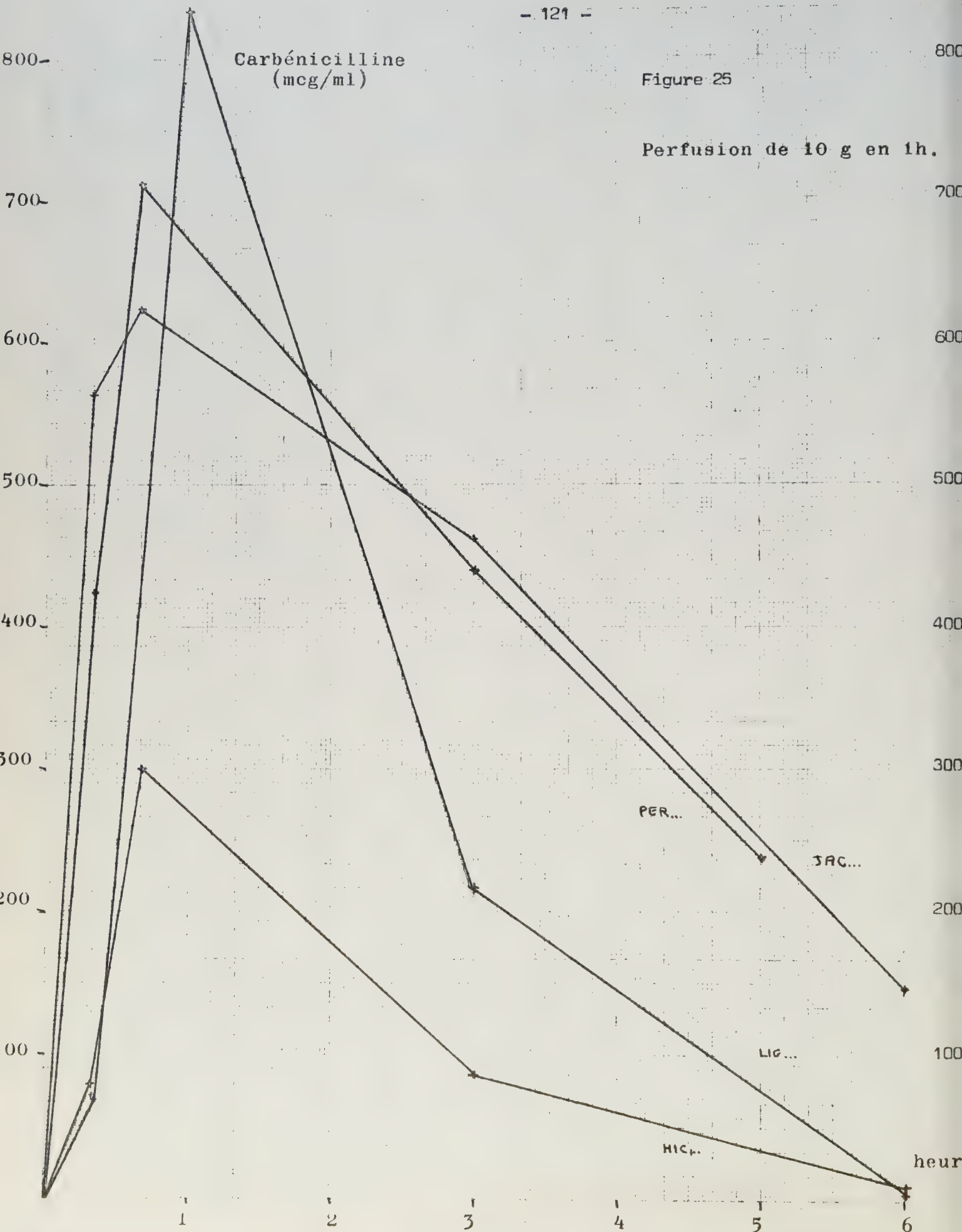
	20e mn	40e mn	1e h	3e h	5e h	6e h
PLC...	76	300		82		7
JAC...	560	540		460		145
LIG...	70		110	215		6
PBR...	420	720		640	235	

2 - Passée en deux heures.

	20e mn	40e mn	1e h	5e h
DEL...	390	440	400	80
PBR...	790	530	355	0
PCU...	48	150	160	

3 - 5 g. en une demi-heure + 5 g. en une heure et demie.

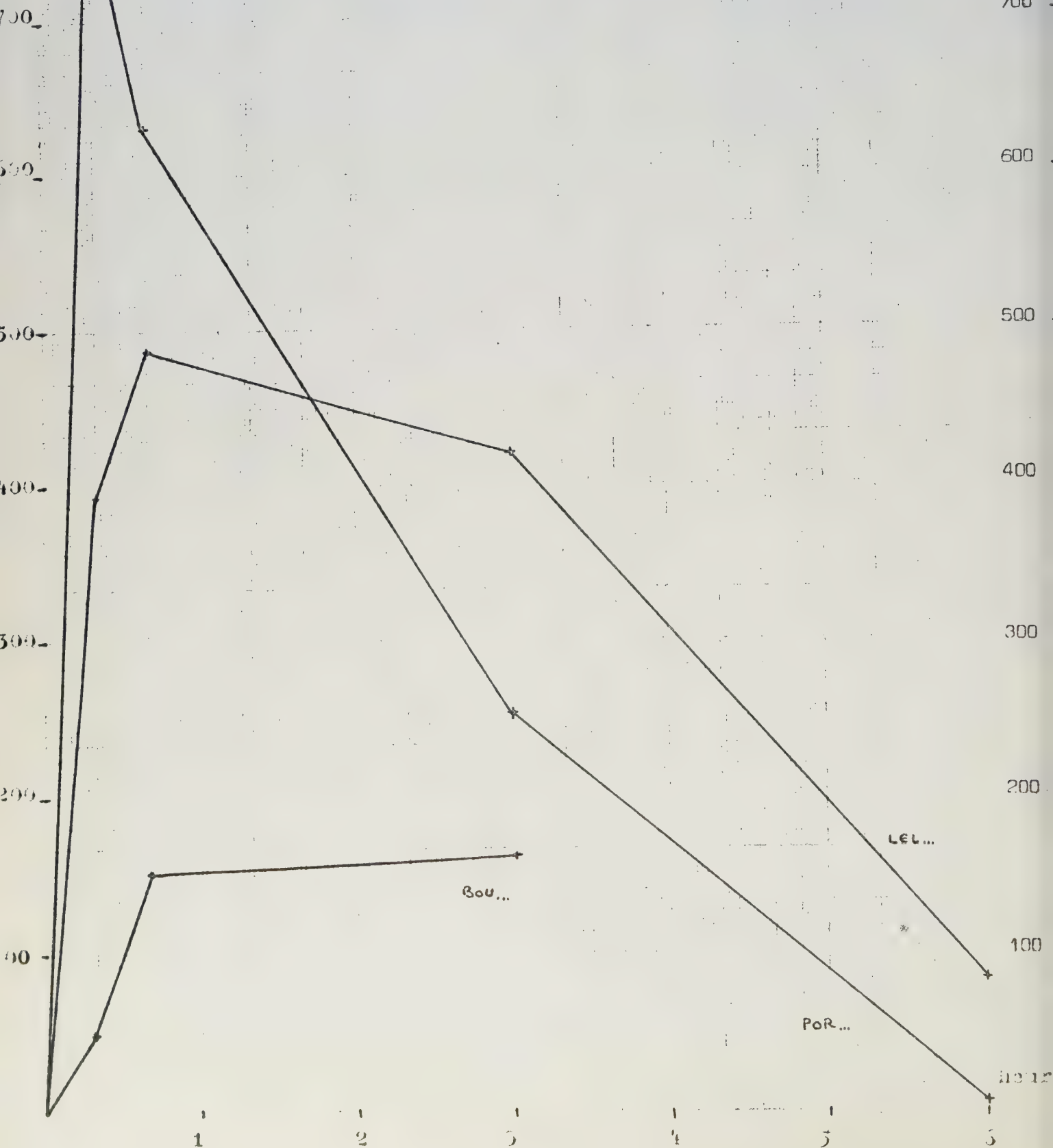
	20E mn	40e mn	3e h	5e h	6e h
COU...	520	320	134	40	
COR...	270	460	200		15,5
DEL...	580	180	160		
DUJ...	260	500	165		78
NUN...	12	600	154		60
SEM...	360	500	320		



Carbénicilline
(mg/ml)

Figure 26

Perfusion de 10 g en 2 h.



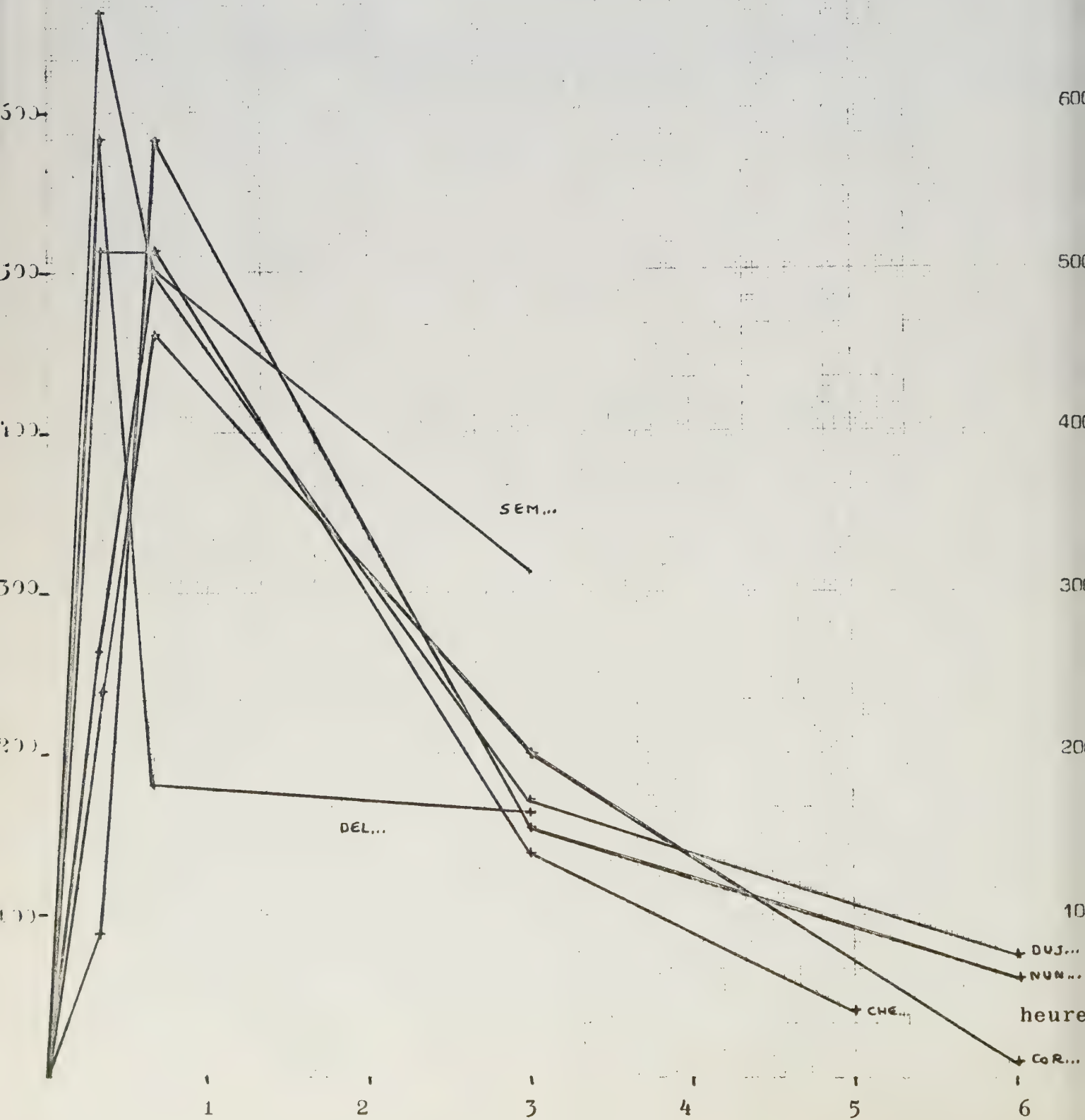
Carbénicilline
(mcg/ml)

Perfusion de 10 g :

-5 g en 1/2 h

-5 g en 1 h 1/2

Figure 27



DEL...

DUJ...

NUA.

neure

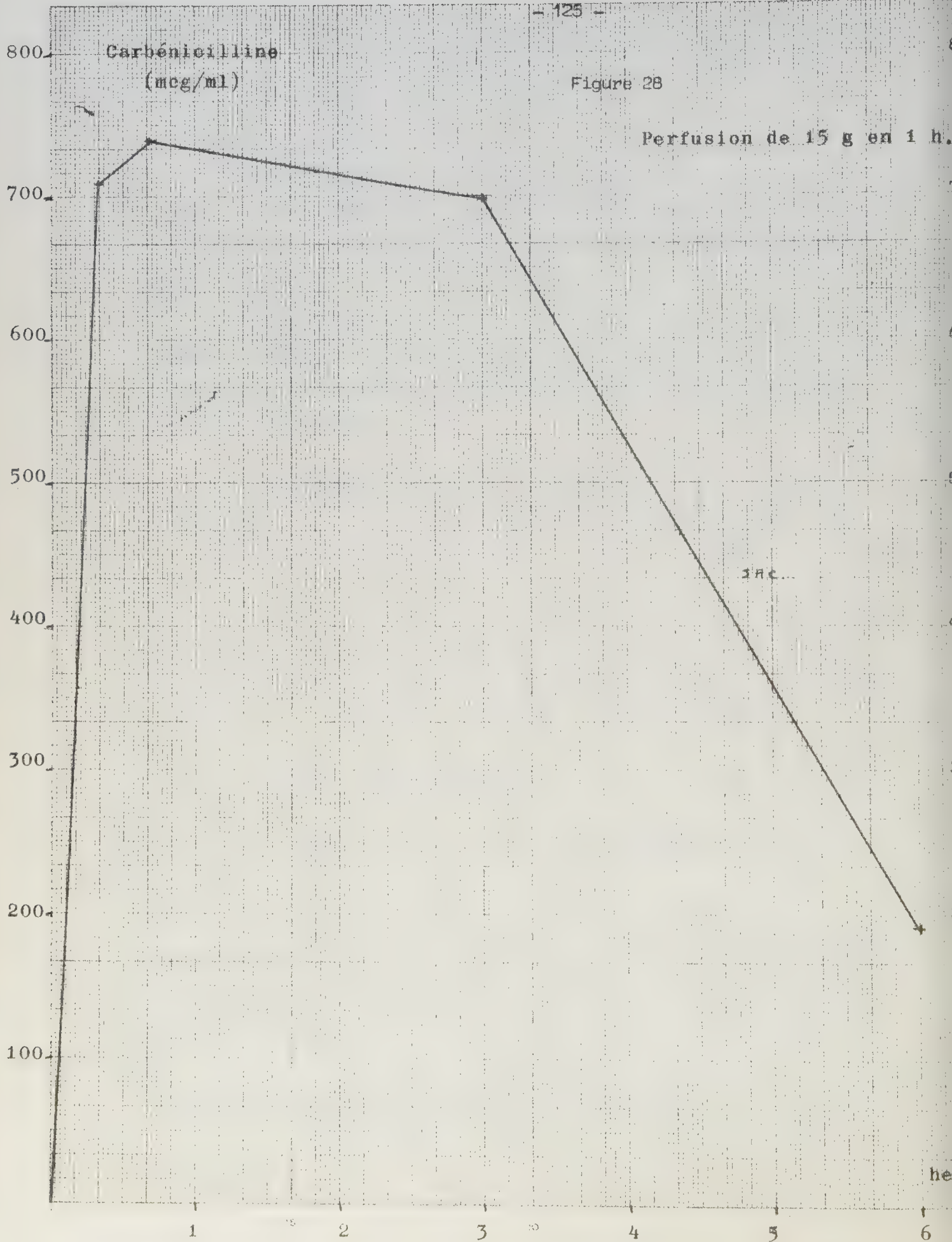
Co R...

Concentrations sériques de Carbénicilline après
perfusion de 15 g. (mcg/ml)

Passée en 1 heure.

	20e mn	40e mn	3e h	6e h
JAC...	710	740	700	185

Tableau 8



Dans la majorité des cas, le pic sanguin est atteint après 40 minutes ; il est souvent égal ou supérieur à 500 mcg/ml. Après 3 heures, les taux sont encore élevés souvent, mais après 6 heures, on ne trouve le plus souvent que moins de 100 mcg/ml.

Il ne semble pas que les taux sanguins de carbénicilline soient influencés par les différentes modalités d'administration utilisée ici. En effet, il n'apparaît pas de différences notables dans les résultats que nous avons obtenus.

Les taux urinaires observés atteignent plusieurs milliers de microgrammes par millilitre ; ils persistent jusqu'à la 6e heure alors qu'à ce moment, les taux sériques sont à leur minimum. (tableaux de la page 127 à la page 130).

En ce qui concerne l'élimination urinaire de la carbénicilline, l'étude des pourcentages cumulés montre que plus de 80 p. 100 de l'antibiotique sont éliminés après 6 heures (tableau et courbe des pages 131 et 132).

B) Données de la littérature

Nos résultats confirment les travaux antérieurs.

Les taux sériques obtenus après une injection intra-musculaire de 1 g peuvent dépasser 25 mcg/ml après 1 heure ; cependant, la chute est rapide et l'on retrouve la plus grande quantité de la dose injectée dans les urines au cours des 6 heures qui suivent l'injection (1) (23).

L'administration de probénécide permet d'obtenir des pics plus élevés et de retarder l'élimination de l'antibiotique. (44) (158).

Concentrations urinaires de Carbénicilline après

perfusion de 5 g. (mcg/ml)

	1ère h	2e h	3e h	4e h	5e h	6e h
BAJ...	3 850	11 500		13 000	13 250	4 350
SAT...	8 000	7 200	6 600	6 000	4 300	3 100

Tableau 9

Concentrations urinaires de Carbénicilline après
perfusion de 7 g. (mcg/ml)

	1ere h	2e h	3e h	4e h	5e h	6e h
PAS...	5 750	13 000	14 500	18 500	13 750	10 000

Tableau 10

Concentrations urinaires de Carbénicilline après
perfusion de 10 g. (mcg/ml)

	1ere h	2e h	3e h	4e h	5e h	6e h
CHE...	9 500	20 500	38 000	13 000	12 000	10 500
COR...		19 000	29 000	14 400	10 400	12 400
DEL...	16 500	20 000	23 000	10 500	4 150	2 800
DUJ...	2 800	9 250	19 000	3 300		
HIC...		14 500	22 000		15 000	3 700
LEL...	20 000	32 000	48 000	35 000	40 000	26 000
LIG...	3 200	3 650	16 500	13 000	3 200	3 000
NUN...	37 000	44 000	26 500	9 250	30 000	35 000
PER...	5 500	11 000	8 000	8 500	8 250	
POU...	12 000	16 000		11 500	10 500	8 250

Tableau 11

Concentrations urinaires de Carbénicilline après

perfusion de 15 g. (mcg/ml)

	1ère h	2e h	3e h	4e h	5e h	6e h
JAC:...		30 000	33 000	11 500	12 000	32 000

Tableau 12

Elimination urinaire de la Carbénicilline

(pourcentages cumulés)

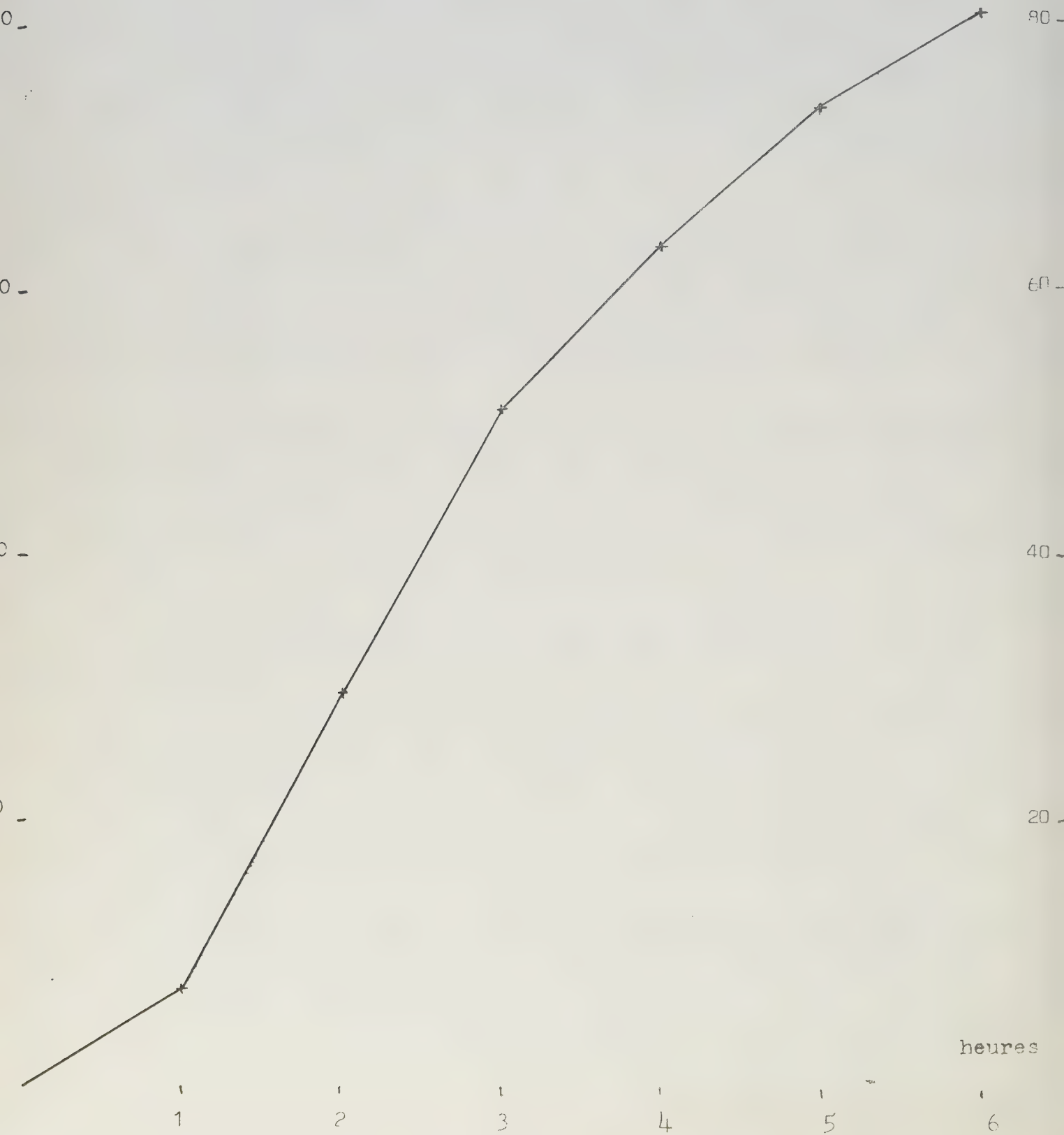
	1ere h	2e h	3e h	4e h	5e h	6e h
BAI...	4,62	18,42		50,92	73,42	78,20
BAI...	24,00	42,72	59,72	77,42	88,72	89,96
CHE...	1,40	54,70	73,70	76,95	86,55	92,85
COR...		41,80	70,80	83,75	86,87	94,31
DEL...	22,20	47,20	75,20	86,20	89,10	95,90
DUJ...	3,08	27,17	76,57	90,93		
HIC...		23,92	62,42		88,67	96,62
JAC...		19,84	45,51	53,85	65,03	79,54
LEL...	13,20	45,80	65,00	84,90	87,30	94,80
LIG...	5,12	6,58	31,33	46,93	50,70	55,00
NUN...	15,54	44,14	64,01	69,56	78,56	88,36
PAS...	2,80	12,80	27,40	40,01	58,35	66,75
PER...	5,50	12,20	20,40	24,65	32,07	
POU...	9,84	22,32		42,10	50,50	58,75
Moyenne	7,66	20,82	50,91	63,61	73,41	80,61

Tableau 13

Élimination urinaire de la Carbénicilline

Figure 29

(pourcentages cumulés)



L'injection intra-veineuse de carbénicilline montre que les taux sériques atteignent leur maximum en moins d'une heure ; l'utilisation du produit en perfusion constante de 1 à 1,5 g/heure permet de maintenir un taux moyen supérieur à 100 mcg/ml (113) ; chez l'enfant, ces concentrations peuvent être obtenues en utilisant des doses de l'ordre de 250 mg/kg.

Chez des malades présentant de sévères lésions rénales, EASTWOOD (51) recommande l'injection intra-veineuse de 2 g toutes les 8 heures pour maintenir un taux sériques voisin de 100 mcg/ml. C'est aussi l'avis de HOFFMANN et ses collaborateurs (78) qui ont remarqué une augmentation de la demi-vie de l'antibiotique sur ce terrain.

Les taux urinaires obtenus après une injection de carbénicilline sont très élevés ; NEU et SWARTZ (113) donnent 1 050 à 20 500 mcg/ml chez 25 malades à raison de 400 mg/kg en perfusion continue. KNUDSEN et ses collaborateurs (88) obtiennent 2 000 à 4 000 mcg/ml au cours des 6 heures qui suivent une injection de 1 g.

Dans le liquide céphalo-rachidien, NEU et SWARTZ (113) citent un taux moyen de 19 mcg/ml avec une concentration sanguine de 90 mcg/ml.

STANDIFORD et ses collaborateurs (147) ont injecté la carbénicilline par voie intra-ventriculaire à la dose de 32 mg dans 8 ml de sérum salé 2 fois par jour ; les taux ainsi obtenus atteignent 1 070 mcg/ml sans aucun effet nocif. Toutefois, les accidents dûs à la pénicilline g administrée par cette voie incitent à la prudence.

La carbénicilline est éliminée par la bile en très faible quantité ; en effet, les taux biliaires obtenus n'atteignent pas 10 mcg/ml (113).

C) Conclusion

Cette étude de la pharmacocinétique de la carbénicilline nous montre que l'emploi de posologies élevées permet d'obtenir, autant dans le sérum que dans les urines, des taux presque toujours inhibiteurs et souvent bactéricides vis-à-vis de *Pseudomonas aeruginosa*.

CHAPITRE III

NOTIONS SUR LA TOXICITE RELATIVE DES
DIFFERENTS PRODUITS

Dans le choix d'un traitement antibiotique, d'autres facteurs que l'activité antibactérienne et la pharmacocinétique sont à considérer, essentiellement leur toxicité qui est susceptible d'en limiter la prescription et la posologie, surtout chez les malades en insuffisance rénale.

C'est pourquoi nous rapportons ici les différents types d'accidents que l'on peut observer avec les produits que nous venons d'étudier.

1) Streptomycine

La streptomycine peut être à l'origine d'accident allergiques qui se traduisent par des troubles cutanés ; mais son effet toxique le plus sérieux porte sur la 8e paire crânienne ; ceci a été confirmé sur l'animal chez qui ont été retrouvées des lésions de l'épithélium labyrinthique.

Chez l'homme, la streptomycine est surtout à l'origine de troubles vestibulaires alors que c'est la dihydrostreptomycine qui aurait plutôt un effet nocif sur l'audition.

Les différents troubles sont favorisés par la longue durée des

traitements, l'emploi de doses fortes et l'utilisation de voies d'introduction particulières telles les voies sous-arachnoïdienne ou sous-occipitale ; ces différentes conditions sont réunies dans les méningites tuberculeuses (156).

Cliniquement, l'atteinte vestibulaire se manifeste par des vertiges, des troubles de la station debout, un nystagmus. Les accidents cochléaires compliquent le traitement des formes traînantes et des rechutes de tuberculose.

Il existe une première période de latence décelable par des examens audiométriques ; puis peut apparaître, en l'absence d'arrêt du traitement, une surdité bilatérale, symétrique et irréversible, portant plus spécialement sur les sons aigus (156).

Quant à la survenue de troubles neuro-musculaires, elle est relativement rare avec la streptomycine.

2) Gentamycine

Les deux effets toxiques essentiels de la gentamycine portent sur le rein et sur la huitième paire crânienne.

STAHL et ses collaborateurs (146) ont observé des altérations passagères du fonctionnement rénal, parmi 16 sujets normaux, objectivées par des dosages du taux d'urée sanguine et des mesures répétées des clearances de l'urée et de la créatinine endogène.

Par contre, au cours de 285 observations, FALCO et ses collaborateurs (57) ne remarquent que dans 20 cas une élévation de l'urée sanguine, probablement due au traitement et réversibles d'ailleurs dans 7 cas. Ces auteurs pensent qu'il n'y a pas de relations entre la dose totale adminis-

trée ou la durée du traitement et la néphrotoxicité du produit.

Les répercussions cochléo-vestibulaires de la gentamycine sont indiscutables chez l'insuffisant rénal (6) ; les lésions portent essentiellement sur le vestibule et sont le plus souvent irréversibles (146) ; ces accidents peuvent être évités si les taux sériques restent inférieurs à 12 mcg/ml (173).

Il faut d'ailleurs noter que des examens systématiques faits chez 50 malades à reins sains n'ont, dans aucun cas, mis en évidence de retentissement (104). La dose administrée était dans chaque cas de 2 mg/kg/jour.

PERRIN, FAYOLLE et SEDALLIAN (126) ont observé chez 17 malades un seul cas d'atteinte cochléo-vestibulaire après un traitement de 21 jours.

3) Polymyxines

Toutes les polymyxines sont néphrotoxiques et causent des dommages à l'épithélium des tubes contournés ; cependant, cette toxicité est beaucoup plus marquée avec les polymyxines A, C et D, ce qui interdit leur utilisation en thérapeutique.

Un certain nombre d'auteurs ont observé en clinique cette toxicité rénale des polymyxines. ELSWOOD et ses collaborateurs (54) rapportent 3 cas de décès pour insuffisance rénale chez des malades recevant plus de 5 mg/kg/jour de méthane-sulfonate de colistine ; chez 2 d'entre eux, l'examen anatomo-pathologique révéla des lésions de nécrose tissulaire.

Ceci a été observé dans 3 cas sur un total de 5 malades traités par TALLGREN (154).

VIC - DUPONT et ses collaborateurs (164), sur 112 malades traités avec ce même antibiotique, citent 4 cas d'hyperazotémie franche avec chute nette de la clearance de l'urée ; dans 13 cas, ces auteurs ont simplement remarqué une protéinurie et une cylindrurie granuleuse transitoire.

RAPIN et ses collaborateurs (132) ont observé une insuffisance rénale aiguë à diurèse conservée chez un malade ayant reçu pendant 45 jours 10 millions d'unités par jour de méthane-sulfonate de colistine. La ponction-biopsie rénale effectuée 4 mois après l'arrêt du traitement révéla une néphropathie interstitielle.

BASTIN et ses collaborateurs (13) ont étudié les anomalies biologique au cours d'un traitement avec ce même antibiotique ; ils ont observé un accroissement du taux de l'urée sanguine et une chute marquée des électrolytes (chlore et sodium). Ces anomalies régressèrent après 2 mois.

Les polymyxines peuvent causer des troubles neurologiques associant une obnubilation importante sans coma, une asthénie musculaire extrême et une abolition des réflexes ostéo-tendineux (13) (132) ; d'autres auteurs ont décrit des cas d'arrêt respiratoire chez des malades recevant de fortes doses de l'antibiotique (121) (125).

4) Carbénicilline

Les différents auteurs ayant utilisé la carbénicilline ont remarqué l'absence de toxicité de cet antibiotique, même à doses fortes, atteignant 30 g/jour. Les seuls incidents signalés sont relativement mineurs et ont tous cédé à l'arrêt du traitement.

BRUMFITT et ses collaborateurs (23) signalent une douleur au cours d'une injection intra-musculaire supérieure à 1 g.

BODEY et ses collaborateurs (18) ont observé l'apparition de nausées et de vomissements chez un certain nombre de sujets.

Des réactions d'hypersensibilité ont également été décrites, contrôlées cependant par corticoïdes et antihistaminiques (18).

DUMA et ses collaborateurs (46) décrivent un cas d'éruption maculopapuleuse transitoire après 3 jours de traitement ; ces auteurs n'ont observé aucune toxicité hématologique, hépatique ou rénale de la carbénicilline ; ceci est également le cas pour STANDIFORD (147).

Un certain nombre d'auteurs (18) (21) (71) (113) signalent une élévation transitoire des transaminases SGOT et SGPT ; pour certaine, ceci est surtout net chez les enfants (21), cependant, BODEY et ses collaborateurs (18) ont observé cette élévation chez des malades soumis à un traitement antileucémique dont les auteurs reconnaissent l'hépatotoxicité propre.

RANGNO et RUEDY (131) citent dans 5 cas sur 22, la survenue d'une anémie légère à caractères hémolytique ; ces auteurs ne pensent pas que cette réaction constitue une contre-indication à l'utilisation de la carbénicilline.

Quant à HOFFMANN et ses collaborateurs (78), ils ont observé des crises convulsives chez 2 sujets azotémiques recevant 4 g de carbénicilline par jour et un oedème pulmonaire est apparu chez un patient qui en recevait 24 g/jour. Ce dernier accident pourrait être dû à la surcharge sodée qu'apportent des doses importantes de l'antibiotique.

Il faut signaler d'autre part, que de très rares cas d'hypoglycémie ont été rapportés.

Enfin, LURIE (99) cite le cas d'un insuffisant rénal chez qui des troubles de la coagulation sont apparus : ils seraient dûs à une interférence dans la transformation du fibrinogène en fibrine.

5) Conclusion

Cette étude concernant la toxicité des antibiotiques actifs sur le bacille pyocyane nous permet de tirer les conclusions suivantes :

- la streptomycine est surtout nocive pour la huitième paire crânienne,

- la gentamycine peut être ototoxique et néphrotoxique, sur tout chez l'insuffisant rénal,

- les polymyxines sont néphrotoxiques, ce qui fait limiter leur emploi chez les sujets à reins antérieurement lésés ; elles peuvent également causer d'autres troubles, notamment neurologiques.

- la carbénicilline est pratiquement dépourvue de toxicité ; cependant, on peut observer avec ce produit, les accidents allergiques habituels avec les pénicillines.

Q U A T R I E M E P A R T I E

RESULTATS CLINIQUES

Nous avons réuni dans la quatrième partie de notre travail un certain nombre d'observations cliniques concernant des malades porteurs d'infections à *Pseudomonas aeruginosa*, et traités à l'hôpital Henri Mondor.

Ces infections sont survenus pour la plupart chez des sujets déjà traités pour une autre affection ; les résultats que nous rapportons ici ne peuvent donc être valablement interprétés qu'en fonction de celle-ci.

Il semble cependant que l'épisode infectieux ait pu, dans chacune des observations rapportées, être individualisé dans le temps, ce qui permet de juger de l'efficacité du traitement antibiotique appliqué.

Nous tenons à remercier ici Messieurs les Professeurs BEAUMONT, DREYFUS, HAZARD, HUGUENARD, RA PIN et leurs collaborateurs qui nous ont permis d'accéder aux dossiers de leurs services.

Observation n° 1 : BON... Simone

Cette malade, âgée de 59 ans, est hospitalisée pour une maladie de Hodgkin avec envahissement médullaire ; à l'entrée, sa température est de 39 °C ; à ce moment, les 3 hémocultures pratiquées sont négatives ; le traitement institué, comportant céphalotine et gentamycine, ne semble pas agir : en effet la température reste élevée.

Quelques jours après son entrée, on découvre un bacille pyocyanique dans des prélèvements nasal et pharyngé. Le même germe est ensuite retrouvé dans une hémoculture. Il est sensible à : carbénicilline, gentamycine, colistine et intermédiaire à : streptomycine, tétracyclines.

Le traitement institué alors comporte : 3 perfusions de 7 g de carbénicilline et 200 mg de gentamycine en 3 injections intra-musculaires par jour pendant 13 jours.

Dans les heures qui suivent la première perfusion de carbénicilline, la température tombe à 37 °C et y restera.

A ce moment, le chiffre des globules blancs était de 700 par mm³ ; les taux de carbénicilline ont atteint 400 mcg/ml dans le sérum et plus de 10 000 mcg/ml dans les urines. Cependant, la malade décède d'une hémorragie méningée.

Observation n° 2 : COR... Michel

Ce malade de 42 ans est hospitalisé pour un abcès cérébral temporo-occipital.

Il développe dans les suites opératoires une pneumonie excavée à *Pseudomonas aeruginosa* consécutive à une intubation.

Le germe est retrouvé dans l'expectoration, dans un prélèvement trachéal et dans un prélèvement du lobe pulmonaire gauche fait sous bronchoscopie. Il est sensible à carbénicilline, streptomycine, gentamycine, colistine, tétracyclines. Le traitement institué comporte 3 perfusions de 10 g de carbénicilline et 2 injections intra-musculaires de 80 mg de gentamycine par 24 heures pendant 15 jours.

Après 10 jours de traitement, le germe disparaît de l'expectoration et les signes radiologiques s'améliorent.

Les taux de carbénicilline ont atteint 460 mcg/ml dans le sang.

Observation n° 3 COU... Daniel

Ce malade de 23 ans est hospitalisé pour un polytraumatisme avec fracture du fémur.

Cette dernière est traitée par ostéosynthèse, mais une infection à bacille pyocyanique se développe au niveau de la cicatrice. La température monte alors à 39 °C.

Le germe retrouvé est sensible à carbénicilline, streptomycine, gentamycine, tétracyclines et colistine.

Le traitement institué comporte 3 perfusions de 10 g de carbénicilline par jour pendant 15 jours. Après 48 heures de traitement, la fièvre tombe à 37,5 °C.

Le bacille pyocyanique disparaît des prélèvements faits au niveau de la plaie mais est remplacé par un colibacille résistant à la carbénicilline et sensible à la gentamycine ; ce dernier antibiotique en vient à bout à la dose de 80 mg par jour.

Observation N° 4 : HIC... Bernard

Ce malade de 29 ans est hospitalisé pour une leucémie aigüe myéloblastique ; à son entrée sa température est de 40 °C.

Le malade ressent de violentes douleurs anales qui sont rapportées après rectoscopie à un abcès de la fosse ischio-rectale où est isolé un bacille pyocyanique. Celui est sensible à carbénicilline, gentamycine, colistine et intermédiaire à streptomycine, tétracyclines.

Le traitement institué comporte 3 perfusions de 10 g de carbénicilline et 2 injections intra-musculaires de 80 mg de gentamycine par jour pendant 22 jours.

La température revient progressivement à la normale en 5 jours ; l'apyrexie dure 2 semaines et le bacille pyocyanique disparaît des prélèvements.

Au 22^e jour du traitement, la température remonte à 40 °C ; ceci correspondant à une baisse du chiffre des globules blancs (1 400 par mm³). Les doses de carbénicilline sont doublées ; le malade reçoit aussi des transfusions de globules blancs mais malgré ces traitements, il fait une septicémie à Klebsielle et décède quelques jours plus tard en aplasie blastique.

Ce dernier germe était résistant à la carbénicilline.

Observation n° 5 : LEY... Marie

Cette malade de 74 ans est hospitalisée pour une sinusite avec rhinorrhée et expectoration purulentes et abondantes. A son entrée, sa température est de 39,8 °C. Un bacille pyocyanique, isolé à partir de l'expectoration, est sensible à la carbénicilline, gentamycine et colistine.

Dans le pus narinaire sont isolés 2 types de bacille pyocyanique dont l'un est sensible à carbénicilline, gentamycine, colistine, tétracyclines et intermédiaire à streptomycine, chloramphénicol ; et l'autre sensible à carbénicilline, colistine et intermédiaire à gentamycine, streptomycine.

Le traitement institué comporte, après les résultats des antibiogrammes, de la colistine à la dose de 4 millions d'unités par jour pendant 10 jours puis de la gentamycine à la dose de 120 mg par jour pendant 28 jours.

Cependant la rhinorrhée persiste et l'on retrouve le germe dans le pus narinaire : il est sensible à carbénicilline, colistine mais est devenu résistant à gentamycine. On met alors la malade à la carbénicilline à la dose de 30 g par jour en 3 perfusions.

Le premier jour du traitement apparaissent des nausées, le second jour, la malade est prise de vomissements et d'une diarrhée, ce qui conduit à l'arrêt du traitement. Un ionogramme pratiqué alors objective un certains nombres de perturbations (Sodium : 110 meq/l ; Chlore : 67 meq/l ; Potassium : 1,1 meq/l). Ceci fait entreprendre une rééquilibration hydro-électrolytique. L'équilibre est rétabli quelques jours plus tard.

Cependant tout traitement antibiotique par voie générale est alors suspendu et la sinusite est simplement traitée par voie locale.

Observation n° 6 : NUN... Pédro

Ce malade de 56 ans est hospitalisé pour une encéphalopathie porto-cave avec cirrhose, ascite et subictère.

Quelques jours après son entrée, il développe une infection urinaire à *Pseudomonas aeruginosa* avec passage du germe dans le sang. Sa température est alors de 39,6 °C.

Le germe est sensible à carbénicilline, gentamycine, colistine.

Le traitement institué comporte, avant les résultats de l'antibiogramme, 12 g de céphalotine en perfusion et 2 injections intra-musculaires de 80 mg de gentamycine pendant un seul jour.

La fièvre tombe mais on remplace alors la céphalotine par la carbénicilline qui est utilisée en 3 perfusions de 10 g par jour pendant 16 jours.

L'apyrexie persiste et le germe disparaît des urines et du sang.

Les taux de carbénicilline ont atteint chez ce malade 580 mcg/ml dans le sang et plus de 40 000 mcg/ml dans les urines.

Observation n° 7 : SEM... François

Ce malade de 74 ans est hospitalisé pour une rétention aiguë d'urines avec collapsus cardio-vasculaire sur un terrain prostatique.

Le jour prévu pour l'ablation de l'adénome prostatique retrouvé au toucher rectal, le malade fait une septicémie à *Pseudomonas aeruginosa* avec température 38,5 °C et chute de la tension artérielle.

Le traitement institué avant les résultats des antibiogrammes comporte 6 g de céphalotine et 160 mg de gentamycine par jour pendant 2 semaines.

Cependant le germe est retrouvé dans les urines au 12^e jour du traitement ; il est sensible à carbénicilline, gentamycine, colistine. La céphalotine est alors remplacée par 3 perfusions de 10 g de carbénicilline par jour et la gentamycine est maintenue.

Le malade est apyrétique et le germe disparaît des urines.

Cependant, devant la persistance de la rétention d'urines, il est pratiqué une prostatectomie par voie transvésicale.

Ces quelques observations montrent que les traitements antibiotiques prescrits en fonction des données que nous avons exprimées dans ce travail sont susceptibles d'avoir in vivo une efficacité réelle, notamment l'association carbénicilline-gentamycine.

Deux des observations rapportées ici concernent des sujets atteints d'hémopathie et leur infection à bacille pyocyanique a été jugulée.

Les infections à *Pseudomonas aeruginosa* sont en effet particulièrement fréquentes et graves chez les sujets leucémiques : le facteur responsable essentiel est la granulocytopénie ; celle-ci est une conséquence de la maladie ou bien constitue dans certains cas la rançon de la thérapeutique par certains agents qui détruisent aussi bien les cellules normales que celles qui sont pathologiques.

Un certain nombre d'auteurs ont utilisé l'association carbénicilline-gentamycine, ceci dans le but d'obtenir un effet synergique vis-à-vis du bacille pyocyanique et d'éviter une sur-infection à germes résistants à la carbénicilline.

SCHMIDPF et ses collaborateurs (141) ont traité avec cette association un certain nombre de malades leucémiques et cancéreux fébriles, avant toute confirmation bactériologique d'infection microbienne.

Les résultats obtenus par ces auteurs donnent 14 succès sur les 21 cas où fut mis en évidence aux prélèvements systématiques un bacille pyocyanique.

Pour BODEY et ses collaborateurs (18) la carbénicilline doit être utilisée en association avec la kanamycine ou la gentamycine chez les malades granulocytopéniques, pour le traitement de début des infections.

Ces auteurs ont en effet observé des surinfections à *Klebsiell*es,

germes peu sensibles à la carbénicilline, au cours de traitements prolongés par cet antibiotique chez des sujets leucémiques.

Quant à SMITH et ses collaborateurs (144), ils ont obtenu 3 succès thérapeutiques rapides en utilisant l'association carbénicilline-gentamycine chez des malades atteints de pneumopathies à *Pseudomonas aeruginosa*.

Ces auteurs recommandent l'utilisation de cette association dans les infections à bacille pyocyane .

C O N C L U S I O N

Les infections générales graves causées par *Pseudomonas aeruginosa* sont actuellement fréquentes, notamment dans les services de réanimation et d'hématologie. Leur traitement est toujours difficile en raison de la constante polyrésistance de ce germe aux antibiotiques. En effet, parmi les produits déjà anciens, seules les polymyxines manifestent actuellement une activité assez régulière ; la streptomycine n'a qu'une activité très limitée ; les autres sont inefficaces.

Au cours des dernières années ont été introduits en thérapeutique quelques antibiotiques nouveaux, actifs sur les bacilles Gram négatif : la gentamycine, la rifampicine puis, tout récemment la carbénicilline dont la caractéristique essentielle est précisément son action sur le bacille pyocyanique, enfin le triméthoprim-sulfaméthoxazole.

Ainsi avons-nous jugé utile d'étudier l'activité antibactérienne de ces différentes substances sur *Pseudomonas aeruginosa* de façon à établir, si possible, un bilan de nos moyens thérapeutiques en ce domaine si actuel. Nos résultats peuvent être ainsi résumés :

La rifampicine n'a aucune efficacité sur *Pseudomonas aeruginosa*. Il en est de même du triméthoprim-sulfaméthoxazole auquel quelques rares

souches sont sensibles. Ainsi, trois antibiotiques surtout sont à retenir actuellement pour le traitement des infections dues à ce germe : les polymyxines, la gentamycine et la carbénicilline.

Les polymyxines, et avant tout la polymyxine E ou colistine, conservent une grande activité ; les souches résistantes sont l'exception et l'effet bactéricide est obtenu pour des concentrations en antibiotique très peu supérieures, parfois même égales, à la concentration minima inhibitrice. Le problème est d'obtenir des concentrations humorales et tissulaires efficaces avec ces produits dont la néphrotoxicité est bien connue ; ils diffusent mal dans le liquide céphalo-rachidien, sauf peut-être chez le nourrisson, mais ils peuvent y être injectés localement.

La gentamycine voit déjà, semble-t-il, son activité diminuer. Si les souches résistantes sont encore rares, nous isolons actuellement un nombre important (70 p. 100) de souches "intermédiaires". La gentamycine est également un antibiotique bactéricide. Les risques toxiques en sont réduits, du moins chez les sujets à reins sains.

La carbénicilline, nouvelle pénicilline semi-synthétique, est le seul produit du groupe des β lactamines à posséder une activité réelle sur le bacille pyocyanique. La plupart des souches actuellement isolées lui sont sensibles. Les concentrations minima inhibitrices sont, il est vrai, assez élevées (en moyenne 32 mcg/ml), mais cependant compatibles avec les taux humoraux susceptibles d'être obtenus in vivo. Pratiquement dépourvue de toxicité, autre que les risques allergiques habituels des pénicillines, cette substance peut en effet être prescrite à doses élevées. La carbénicilline exerce elle aussi sur *Pseudomonas aeruginosa* une action bactéricide, toutefois moins marquée que celle des deux autres drogues ; les concentrations bactéricides sont 4 à 8 fois supérieures à la concentration minima inhibitrice.

Ces trois antibiotiques sont ou bien détruits dans le tube digestif ou bien non absorbés ; aussi doivent-ils être toujours administrés par voie parentérale pour traiter une infection générale.

Ils peuvent être prescrits en associations comportant deux d'entre eux afin d'agir plus efficacement sur une infection définie. Les tests que nous avons pratiqués montrent que l'association carbénicilline-gentamycine est celle qui manifeste l'effet synergique le plus net et le plus constant en bactériostase comme en bactéricidie. Les associations carbénicilline-colistine et gentamycine-colistine sont au contraire le plus souvent indifférentes, ou au plus additive ; cependant la première peut, sur certaines souches, manifester un effet synergique en bactéricidie. Aucun antagonisme n'a été observé entre ces trois antibiotiques.

Ces résultats bactériologiques, qui paraissent confirmés par les quelques observations cliniques que nous rapportons, justifient l'essai en clinique, à côté de la classique association gentamycine-colistine, des associations comportant la carbénicilline, notamment l'association carbénicilline-gentamycine.

B I B L I O G R A P H I E

- (1) ACRED, (P.), BROWN (D.M.), KNUDSEN (E.T.), ROLINSON (G.N.)
SUTHERLAND (R.)
New semi-synthetic penicillin active against *Pseudomonas aeruginosa*.
Nature, London, (1967), 215, 25-30
- (2) ALLAN WAITZ (J.), WEINSTEIN (M.J.)
Recent microbiological studies with gentamicin.
J. inf. Dis, (1969), 119, 355-360
- (3) ALTUCCI (P.), SAPIO (U.), ESPOSITO (E.)
Gentamicin :antibacterial activity in vitro and clinical studies.
Chemotherapia, (1966-66), 10, 312-320
- (4) AMIEL (Cl.), FLEURQUIN (N.), LARROCHE (J. Cl.), MINKOWSKI (A.)
A propos de 18 observations d'infections à *Pseudomonas* du nouveau-né.
Arch. Franç. Péd. (1966), 23, 413-434
- (5) ANDRIEU (G.), MONNIER (J.), BOURSE (R.)
La sensibilité du bacille pyocyanique aux agents anti-bactériens d'utilisation clinique.
Ann. Inst. Pasteur (1957), 92, 322-334
- (6) ARCIERI (G.M.), FALCO (F.G.), SMITH (M.M.), HOBSON (C.B.)
Clinical research experience with gentamicin ; incidence of adverse reactions.
Med. J. Austr. (1970), 1, 30-34
- (7) ARQUIE (F.), SUREAU (B.), BOYER (F.), SAVIARD (M.)
Premières données sur la production d'une "Streptomycine" par certaines souches microbiennes.
C.R. Acad. Sci. (1948), 227, 96-98
- (8) ATLAN (G.)
La résistance des bactéries aux antibiotiques.
Thèse Méd., Paris, (1968)
- (9) BAKKER (A.J.), MICHEL (M.F.)
In vitro activity of gentamicin against common pathogenic bacteria.
Chemotherapy, (1970), 15, 129-136
- (10) BARBER (M.), WATERWORTH (P.M.)
Activity of gentamicin against *Pseudomonas* and hospital *Staphylococci*.
Brit. med. J. (1966), 1, 203-205

- (11) BARNETT (M.), BUSHBY (S.R.M.), WILKINSON (S.)
Sodium sulphomethyl derivative of polymyxins.
Brit. J. Pharmacol. (1964) 23, 552-574
- (12) BASSETT (D.G.J.), THOMPSON (S.A.S.), PAGE (B.)
Neonatal infections with *Pseudomonas aeruginosa* associated
with contaminated resuscitation equipment.
Lancet, (1965) April, 781-784
- (13) BASTIN (R.), LAPRESLE (C.), PECHERE (J.C.)
Anomalies cliniques et biologiques au cours d'un trai-
tement par le méthane-sulfonate de colistine.
Bull. Soc. méd. Hôp. Paris (1965) 116, 39-44
- (14) BELL (S.M.), SMITH (D.D.)
Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to carbenicillin.
Lancet, (1969) 1, 753-754
- (15) BERTOYE (A.), COURTIEU (A.)
Sensibilité à 21 substances antibactériennes de 15 souches
de *Pseudomonas* isolés de produits pathologiques humains.
C.R. Soc. Biol. (1954) 148, 1412-15
- (16) BLASIUS (Ch.), MENZ (H.P.), SANDER (J.)
Bacteriological investigations with carbenicillin.
Dtch. med. Wschr. (1969) 94, 2501-2504
- (17) BODEY (G.P.), RODRIGUEZ (V.), LUCE (J.K.)
Carbenicillin therapy of Gram negative bacilli infections.
Ann. J. med. Sci. (1969) 237, 408-414
- (18) BODEY (G.P.), RODRIGUEZ (V.), WHITECAR (J.P.)
Les infections graves chez les leucémiques. Considérations
sur l'antibiothérapie.
C.R. Symposium, New York (1969)
Excerpta Medica Foundation, Amsterdam
- (19) BOURSE (R.)
Bacille pyocyanique et antibiotiques.
Thèse méd., Toulouse (1956)
- (20) BOWMAN (F.W.), KNOLL (E.W.), WHITE (M.)
Degradation of sodium cephalothin by cephalosporinase
produced by *Pseudomonas aeruginosa* and *Herellea* sp.
Antimicrob. Ag. and Chemother. (1964) 334-337

- (21) BOXERBAUM (B.), DOERSHUK (C.F.), PITTMAN (S.), MATTHENS (L.W.)
Efficacy and tolerance of carbenicillin in patients with cystic fibrosis.
Antimicrob. Ag. and Chemother. (1968) 292-295
- (22) BRAYTON (R.G.), LOURIA (D.B.)
La gentamycine dans le traitement des infections urinaires et pulmonaires à Gram négatif.
Arch. int. méd. (1964) 114, 205-215
- (23) BRUMFITT (W.), PERCIVAL (A.), LEIGH (D.A.)
Clinical and laboratory studies with carbenicillin.
Lancet, (1967) June, 1289-1293
- (24) BULGER (R.J.), KIRBY (W.M.M.)
Gentamicin and ampicillin : synergism with others antibiotics
Ann. J. med. Sci. (1963) 246, 717-726
- (25) BULGER (R.J.), ROBERTS (C.E.), SHERRIS (J.C.)
Changing incidence of antibiotic resistance among staphylococcus aureus, Escherichia coli, Aerobacter-Klebsiella and Pseudomonas encountered in a teaching hospital over a 7 years period.
Antimicrob. Ag. and Chemother. (1966) 42-46
- (26) BUSHBY (S.R.M.)
Combined antibacterial action in vivo of trimethoprim and sulfonamides.
Postgrad. med. J. (1969) 45, suppl. 10-18
- (27) BUTTIAUX (R.)
Pseudomonas non pigmenté et Achromobacter.
Ann. Inst. Pasteur (1961) 100 (6 Suppl.) 43-58
- (28) CARBON (C.)
Les infections à pyocyaniques.
Concours méd. (1969) 91, 1289-1296
- (29) CAZABAT (A.)
Contribution à l'étude de la sensibilité à différents antibiotiques de Pseudomonas isolés d'infections humaines.
Thèse méd. Paris (1968)
- (30) CHABBERT (Y.A.)
Sensibilité aux antibiotiques de 700 souches de germes aérobis titrées en 1950.
Ann. Inst. Pasteur (1951) 80, 627-632

- (31) CHABBERT (Y.A.)
Evolution des populations bactériennes résistantes sous
l'influence des antibiotiques.
Ann. Inst. Pasteur (1959) 97, 41-52
- (32) CHABBERT (Y.A.)
Courbes d'effet bactériostatique des associations de co-
listine avec les tétracyclines et la kanamycine.
ANN. Inst. Pasteur (1961) 100 (Suppl.4) 53-58
- (33) CHABBERT (Y.A.)
L'antibiogramme.
Edit. de la Tourelle (1963) St Mandé
- (34) CHABBERT (Y.A.)
Rapport d'expertise pharmacologique et bactériologique de
la préparation LC 1365 ou rifampicine.
(1967)
- (35) CHABBERT (Y.A.)
Résistance à la gentamycine in vitro et en clinique.
R.C. Symposium gentalline, Palma de Majorque (69)
- (36) CHABBERT (Y.A.)
Rapport d'expertise pharmacologique et bactériologique
de la carbénicilline.
(1970)
- (37) CHABBERT (Y.A.), COURTIEU (A.L.)
La sensibilité aux antibiotiques des Pseudomonas, Aerobacter
et "BSW - Bacterium".
Ann. Inst. Pasteur (1961) 100 (Supp.6) 100-113
- (38) CHABBERT (Y.A.), PATTE (J.C.)
Type et caractères de la résistance bactérienne à la colistine.
Ann. Inst. Pasteur (1961) 100 (Supp.4) 44-52
- (39) CHABBERT (Y.A.), TERRIAL (G.), SCHUTZENBERGER (M.P.)
Evolution de la sensibilité aux antibiotiques des germes
isolés chez les malades de ville de 1949 à 1952.
Ann. Inst. Pasteur (1953) 84, 952-955
- (40) CHRISTOL (D.), BURE (A.), BOUSSOUGANT (Y.) WITCHITZ (J.)
Evolution de la résistance à la gentamycine.
Presse méd. (1971) 79, 467-470

- (41) COOPER (D.J.), MARIGLIANO (H.M.), YUDIS (M.J.), TRAUBEL (T.)
Recent developments in the chemistry of gentamicin.
J. inf. Dis. (1969) 119, 342-344
- (42) COURTIEU (A.L.), MONNIER (J.J.), deLAJUDIE (P.), GUILLERMET (F.N.)
Spectre antibactérien de la colistine vis-à-vis des 1200 souches
Ann. Inst. Pasteur (1961) 100 (Supp.4) 14-31
- (43) COX (C.E.)
Gentamicin, a new aminoglycoside antibiotic : clinical
and laboratory studies in urinary tract infections.
J. inf. Dis. (1969) 119, 486-491
- (44) DAIKOS (G.D.), KONTOMICHALOU (P.) ZEREFOS (N.) CARALAMPIDOU (A.),
RAPACHRISTOU (E.)
Carbenicillin, chimicolaboratory experiences.
Chemotherapy (1970) 15, 45-51
- (45) DARRELL (J.H.), WATERWORTH (P.M.)
Dosage of gentamicin for Pseudomonas infections.
Brit. med. J. (1967) 2, 535-537
- (46) DUMA (R.J.), WARNER (R.F.), UTZ (J.P.)
La carbénicilline dans les infections respiratoires à
Pseudomonas aeruginosa.
C.R. Symposium, New york (1969)
- (47) DUMAS (J.)
Bactériologie médicale.
Flammarion édit. Paris (1951)
- (48) DUVAL (J.), ATLAN (G.), GAUDIN (H.), KERZONCUF (A.) MATHIEU-SAINT-
LAURENT (P.), MORA (M.)
Niveau et évolution de la résistance des bacilles à
Gram négatif.
Path. Biol. (1969) 17, 825-831
- (49) DUVAL (J.), LAFIX (Ch.)
Biologie du Pyocyanique.
Revue Prat. (1962) XII, 1867-75
- (50) DUVAL (J.), MATHIEU-SAINT-LAURENT (P.), KERZONCUF (A.) MORA (M.)
ATLAN (G.)
L'activité antibactérienne de la gentamycine.
C.R. Symposium gentalline, Palma de M. (1969)

- (51) EASTWOOD (J.B.), CURTIS (J.R.)
Carbenicillin administration in patients with severe renal failure.
Brit. med. J. (1968) 1, 486-487
- (52) EICKHOFF (T.C.)
In vitro effects of carbénicillin combined with gentamicin or polymyxin against *Pseudomonas aeruginosa*.
Appl. Microb. (1969) 18, 469-473
- (53) EICKHOFF (T.C.), FINLAND (M.)
Polymyxin B and colistin : in vitro activity against *Pseudomonas aeruginosa*.
Ann. J. med. Sci. (1965) 249, 172-174
- (54) EILWOOD (C.M.), LUCAS (G.D.), MUEHRCKE (R.C.)
Acute renal failure associated with sodium colistimethate treatment.
Arch. int. med. (1966) 118, 326-334
- (55) ENJALBERT (L.)
Problèmes actuels de l'identification des *Pseudomonas*, *Achromobacter* et des bactéries analogues.
Ann. Inst. Pasteur (1961) 100 (Supp.6) 10-15
- (56) ESCARZAGA (E.)
Gentamicin : laboratory and clinical experience in Mexico.
J. inf. Dis. (1969) 119, 443-447
- (57) FALCO (F.G.), MILLARD SMITH (H.), ARCIERI (G.M.)
Nephrotoxicity of aminoglycosides and gentamicin.
J. Inf. Dis. (1969) 119, 406-409
- (58) FEKETY (F.R.) Jr., COE (R.O.), BRUCE (B.J.), PARTAIN (P.W.)
Observations sur l'activité de la carbénicilline.
C.R. Symposium, New York (1969)
Excerpta Medica Foundation, Amsterdam
- (59) FEW (A.V.)
Electron microscopy of disrupted bacteria treated with polymyxin E.
Biochem. biophys. Acta (1954) 16, 137-145
- (60) FLOUVAT (B.), GIROUD (J.P.), LECHAT (P.)
Données actuelles sur le mécanisme biochimique d'action des antibiotiques antibactériens.
Gaz. méd. de France (1969) 76, 459-473

- (61) FRANCK (P.J.), WILCOX (C.), FINLAND (M.)
In vitro sensitivity of *Bacillus proteus* and *Pseudomonas aeruginosa* to seven antibiotics (penicillin, streptomycin, bacitracin, polymyxin, aerosporin, aureomycin, and chloramycelin).
J. Lab. clin. med. (1950) 35, 205-214
- (62) FROLUND-THOMSEN (V.T.), BANG (G.)
Study of carbenicillin concentrations in serum after administration of large doses to patients with severe *Pseudomonas* infections.
Proc. 6th Int. Cong. Chemother. Vol 1 (Tokyo 6
- (63) GARROD (L.P.), O'GRADY (F.)
Antibiotic and Chemotherapy
Livingstone édit. 2nd éd. (1968)
- (64) GARROD (L.P.), WATERWORTH (P.M.)
Effect of medium composition on the apparent sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* infections.
J. clin. Path. (1969) 22, 534-538
- (65) GESSARD (C.)
De la pyocyanine et de son microbe.
Thèse med. Paris (1882)
- (66) GINGELL (J.C.), CHISHOLM (G.D.), CALNAN (J.S.), WATERWORTH (P.M.)
The dose, distribution and excretion of gentamicin with special reference to renal failure.
J. inf. Dis. (1969) 119, 396-401
- (67) GINGELL (J.C.), WATERWORTH (P.M.)
Dose of gentamicin in patients with normal renal fonction and renal impairment.
Brit. med. J. (1968) 2, 19-22
- (68) GOODWIN (N.J.), FRIEDMANN (E.A.)
The effects of renal impairment, peritoneal dialysis and hemodialysis on serum sodium colistimethate levels.
Ann. int. med. (1968) 68, 984-994
- (69) GRABER (C.D.), TUMBUSCHY (W.T.), VOGEL (E.M.) Jr.
In vitro sensitivity of *Pseudomonas* from burned patients to colistine sulfate.
Antib. Ann. (1959-60) 77-79
- (70) GRUMBACH (F.), RIST (N.)
Activité antituberculeuse expérimentale de la rifampicine dérivé de la rifamycine SV.
Revue Tuber. Pneumo. (1967) 31, 749-762

- (71) GUMP (D.W.), CHRISTMAS (W.A.)
Le traitement des ostéomyélites à *Pseudomonas* par la carbénicilline.
C.R. Symposium, New York (1969)
Excerpta Medica Foundation, Amsterdam.
- (72) HABS (I.)
Untersuchungen über die O antigene von *Pseudomonas aeruginosa*
Z. Hug. Infectk. Kr. (1957) 144, 218-228
- (73) HAHN (F.E.), SARRE (S.G.)
Mechanism of action of gentamicin.
J. inf. Dis. (1969) 119, 364-369
- (74) HALL (J.H.), LAMAR CALLAWAY (J.), TINDALL (J.P.), GRAHAM SMITH (J.)
Pseudomonas aeruginosa in Dermatology.
Arch. of Dermatology (1968) 97, 312-324
- (75) HARLAN STONE (H.), KOLB (L.)
Gentamicin sulfate in the treatment on extra urinary infections due to Gram negative bacteria.
Southern med. J. (1967) 60, 142-144
- (76) HERRAULT (A.), COHEN SOLAL (J.)
Infections à bacilles pyocyaniques.
Enc. méd. Clin. Maladies infectieuses 8025 R⁵⁰
- (77) HOFFMAN (T.A.), BULLOCK (W.E.)
Carbenicillin therapy of *Pseudomonas* and other Gram negative bacillary infections.
Ann. int. med. (1970) 73, 165-171
- (78) HOFFMAN (T.A.), CESTERO (R.), BULLOCK (W.E.)
Pharmacodynamics of carbénicillin in hepatic and renal failure.
Ann. Int. med. (1970) 73, 173-178
- (79) HOLT (R.J.), NEWMAN (R.L.)
Gentamicin in urinary infections of children.
Arch. Dis. in childhood (1968) 43, 329-333
- (80) HOMMA (J.Y.), HAMAMURA(N.), NAOI (M.), EGAMI (F.)
Recherches chimiques sur l'endotoxine de *Pseudomonas aeruginosa*
Bull. Soc. Chim. biol. (1958) 40, 647-664

- (81) HOSSEINI (H.)
Bacterial sensitivity to antibiotics.
Current therap. Research (1969) 11, 397-405
- (82) HUGH (R.), LEIFSON (E.)
The taxonomic significance of fermentative versus oxidative metabolism of carbohydrates by various Gram negative bacilli.
J. Bact. (1953), 66, 24-26
- (83) JANBON (M.), BERTRAND (A.), DESPAUX (E.), JANBON (F.)
Etude de l'activité bactériostatique de la gentamycine.
C.R. Symposium, gentalline, Palma de M. (1969)
- (84) JAWETZ (E.), GUNNISON (J.B.)
Antibiotic synergism and antagonism : an assessment of the problem.
Pharmacol. rev. (1953) 5, 175-192
- (85) KING (E.O.), WARD (M.K.), RANEY (D.E.)
Two simple media for the demonstration of pyocyanin and fluorescein.
J. Lab. clin. med. (1954) 44, 301-307
- (86) KIRBY (W.N.M.), STANDIFORD (M.C.)
Gentamicin : invitro studies.
J. inf. Dis. 119, 361-363
- (87) KLEIN (J.O.), EICKHOFF (T.C.), FINLAND (M.)
Gentamicin : activity in vitro and observations in 26 patients.
Ann. J. med. Sci. (1964) 248, 528-543
- (88) KNUDSEN (E.T.), ROLINSON (G.N.), SUTHERLAND (R.)
Carbenicillin : a new semi-synthetic penicillin active against Pseudomonas aeruginosa.
Brit. med. J. (1967) 3, 75-78
- (89) KOIRE (H.), ILDA (K.)
Electron microscopy study on the mode of action of polymyxin.
Proc. 6th Int. cong. Chemother Vol 1 Tokyo 69
- (90) KOYAMA (Y.), KUROSAWA (A.), TSUCHIYA (A.), TAKAKURA (K.)
A new antibiotic, colistin, produced by spore-forming soil bacteria.
J. Antibiotics (Tokyo) 1950, 3, 457-458

- (91) LAFAIX (Cl.), CAMERLYNCK (P.), DIOP MAR (I.), GUERIN (M.), REY (M.)
Une nouvelle chimiothérapie anti-infectieuse majeure :
l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime.
Presse méd. (1970) 30, 1375-1376
- (92) LAFAIX (Ch.), REY (M.), DIOP MAR (I.), CAMERLYNCK (P.), OUDOULAMI (H.)
Infections à bacilles pyocyaniques : étude de 34 observa-
tions recueillies dans le service des Maladies infectieuses
pendant 3 ans.
Bull. Soc. med. Af. Noire Lgue. Fr. (1967) 1
- (93) LAPRESLE (C.)
Prophylaxie et traitement des infections à bacille pyocyanique
Revue Prat. (1962) XII, 1933-36
- (94) LEEDOM (J.M.), WEHRLE (P.F.), MATHIFS (A.W.), IYLER (D.), WARREN (S.)
Gentamicin in the treatment of meningitis in neonates.
J. inf. Dis. (1969) 119, 476-480
- (95) LEMINOR (L.)
Le diagnostic de laboratoire des Entérobactéries.
Edit. de la Tourelle, St Mandé (1967) 3 éd.
- (96) LEPINTRE (Y.)
Méningites à pyocyaniques.
Revue Prat. (1962) XII, 1889-97
- (97) LIGHTBROWN (J.W.)
An antagonist of streptomycin and dihydrostreptomycin pro-
duced by *Pseudomonas aeruginosa*.
J. gen. Microbiol. (1954) 11, 477-492
- (98) LIND (H.E.), SWANTON (E.), TRAFTON
Statues of bacterial sensitivity determination with relation
to single antibiotic therapy in urinary infections.
Antibiot. ann. (1953) 54, 542-547
- (99) LURIE (A.)
Carbenicillin induced coagulopathy.
Lancet (1970) May, 1114-15
- (100) LUTZ (A.), GROOTEN (O.), WITZ (M.A.)
La soframycine, nouvel antibiotique actif sur le bacille
pyocyanique.
Strasbourg méd. (1953) 4, 431-433

- (101) LUTZ (A.), SCHAEFFER (A.), HOFFERER (M.J.)
Caractères biologiques et sensibilité aux antibiotiques de
bacilles du genre *Pseudomonas*.
Ann. Inst. Pasteur (1958) 95, 49-61
- (102) MARKS (M.I.), EICKHOFF (T.C.)
Carbenicillin : a clinical and laboratory evaluation.
Ann. int. med. (1970) 73, 179-187
- (103) MARTIN (R.), SUREAU (B.), CHABBERT (Y.A.), MARTIN (L.), HUTINEL (B.)
La colimycine.
Revue méd. Franç. (1959) 40, 105-115
- (104) MASPETIOL (R.)
Examens cochléo-vestibulaires systématiques en cours de
traitement par la gentamycine.
C.R. Symposium gentalline, Palma de M. (1966)
- (105) MILANESI (G.), CIFERRI (O.)
Studies of the mechanism of action of gentamicin. Effect
on protein synthesis in cell free extracts of *Escherichia coli*.
Biochemistry (1966) 5, 3926-35
- (106) MONNIER (J.J.), BOURSE (R.), MOATTI (N.), SUC (Ch.)
Activité théorique comparée des antibiotiques sur les prin-
cipaux bacilles à Gram négatif.
Path. Biol. (1969) 17, 817-824
- (107) MONNIER (J.J.), QUERCY (J.)
La résistance bactérienne croisée aux antibiotiques.
XXXe congrès Fr. méd. Alger (1955) Masson & Co
- (108) MONSALLIER (J.F.)
Les septicémies à bacilles Gram négatif.
Enc. méd. chir. Maladies infectieuses 8016
- (109) MORENO LOPEZ (M.), DAMASO LOPEZ (D.)
Notre expérience du traitement des infections hospitalières
à *Pseudomonas aeruginosa* par la gentamycine.
C.R. Symposium gentalline, Palma de M. (1966)
- (110) MOUSTARDIER (G.), BENTEGEAT (J.), DURAND (B.)
Etude de la sensibilité aux antibiotiques de souches de
Pseudomonas aeruginosa isolés des selles de prématurés et de
nourrissons.
Rev. Immunol. (1955) 19, 109-114

- (111) MOUTON (A.P.), HOLTRIGTER (B.)
Carbenicillin and gentamicin in antibiotic combinations
in vitro.
Chemotherapy (1969) 14, 371-383
- (112) NAKASIMA (K.), KAWAMATA (J.)
Studies on the mechanism of action of colistin.
Biken J. (1966) 8, 225-239
- (113) NEU (H.C.), SWARTZ (H.)
Carbenicillin : clinical and laboratory experience with an
parenterally administered penicillin for treatment of Pseu-
domonas infections.
Ann. int. med. (1969) 71, 903-911
- (114) NEU (H.C.), SWARZ (H.)
Resistance to Escherichia coli and Salmonella typhi-murium
to carbenicillin.
J. gen. Microbiol. (1969) 58, 301-305
- (115) NEWMAN (R.L.)
Interthecal gentamicin in treatment of ventriculitis in
children.
Brit. med. J. (1967) 1, 539-542
- (116) NEWSOM (S.W.B.), SYKES (R.B.), RICHMOND (M.H.)
Detection of a béta-lactaminase markedly active against
carbenicillin in a strain of Pseudomonas aeruginosa.
J. Bact. (1970) 101, 1079-80
- (117) NEWTON (G.A.)
The release of soluble constituents from washed cells of
Pseudomonas aeruginosa by the action of polymyxin.
J. gen. Microbiol. (1953) 9, 54-64
- (118) NEWTON (B.A.)
Site of action of polymyxin on Pseudomonas aeruginosa :
antagonism by cations.
J. gen. Microbiol. (1954) 10, 491-499
- (119) NUNNERY (A.W.), RILEY (M.D.) Jr.
Gentamicin : pharmacologic observations in newborns and
infants.
J. inf. Dis. (1969) 119, 402-405
- (120) ONUMA (M.), YAMAMOTO (T.), GOTO (Y.), KISHIKAWA (M.)
Studies on combinations of antimicrobial agents against
Gram negative bacilli.
Proc; 6th Int. Cong. Chemother. Vol 1 Tok

- (121) PARISI (A.F.), KAPLAN (M.H.)
Apnea during treatment with sodium colistimethate.
J. amer. méd. (1965) 194, 198-199
- (122) PATRIKIOS (J.), KOFFA (D.), CONSTANTINIDIS (A.) TSILKAICOS (Ch.),
KIRIACOS (A.)
Les méningites à bacille pyocyanique après ponction lombaire et leur traitement.
Presse méd. (1964) 72, 1297-99
- (123) PATTE (J.C.), CHABBERT (Y.A.)
Modalités d'action antibactérienne de la colistine.
Ann. Inst. Pasteur (1961) 100 (Supp.4) 32(4)
- (124) PECHERE (J.C.), TANCREDE (C.), TANCREDE (D.)
Etude in vitro de l'effet bactéricide de l'association sulfaméthoxazole-triméthoprim sur 59 souches microbiennes hospitalières.
Thérapie (1970) 25, 13-28
- (125) PERKINS (R.C.)
Apnea with intramuscular colistin therapy
J. amer. Ass. med. (1964) 190, 421-424
- (126) PERRIN-FAYOLLE (M.), SEDALLIAN (A.)
La gentamycine en pneumologie : étude clinique et bactériologique.
Lyon méd. (1967) 47, 3-8
- (127) PESSEREAU (G.), BAYLON (H.), MONTEIL (R.), ROBERT (J.), TOURNOUX (P.),
REYNIER (Ch.), NAUROY (J.), LARRIBAUD (J.), LAPCHIN (J.)
La colistine : concentrations biologiques et tolérance en clinique.
Rev. int. Serv. Santé Armées (1966) 39, 78
- (128) PINES (A.), RAAFAT (H.), PLUCINSKI (K.)
Gentamicin and colistin in chronic purulent bronchial infection.
Brit. med. J. (1967) 1, 543-645
- (129) POSTIC (B.), FINLAND (M.)
In vitro susceptibility of recently isolated strains of Pseudomonas aeruginosa to ten antibiotics.
App. J. med. Sci. (1961) 242, 551-559
- (130) PREVOT (A.R.)
Traité de systématique bactérienne.
Dunod, édit. Paris (1961)

- (131) RANGNO (R.E.), RUEDY (J.)
Les infections des plaies à *Pseudomonas*.
C.R. Symposium, New York (1969)
- (132) RAPIN (M.), BAGROS (Ph.), AMIEL (Cl.), BAROIS (A.), COULON (M.)
Néphropathie interstitielle aigüe et troubles neurologiques
au cours d'un traitement massif et prolongé par le méthane-
sulfonate de colistine.
Presse méd. (1965) 73, 1529-34
- (133) RHODES (M.E.)
The characterization of *Pseudomonas fluorescens*.
J. gen. Microbiol. (1959) 21, 221-263
- (134) RINEHART (K.L.) Jr.
Comparative chemistry of the aminoglycoside and aminocyclitol antibiotics.
J. inf. Dis. (1969) 119, 345-350
- (135) ROBINSON (G.N.)
Carbénicilline.
C.R. Symposium, New York (1969)
Excerpta Medica Foundation, Amsterdam
- (136) ROSDAHL (N.), FROLUND THOMSEN (V.)
The activity of carbenicillin against Gram negative rods
compared with that of penicillin, ampicillin and cephalosporines.
Chemotherapy (1970) 15, 137-147
- (137) RUBENIS (M.), KOJIZ (V.M.), JACKSON (G.G.)
Laboratory studie on gentamicin.
Antimicrob. Ag. and Chemother. (1963) 153-156
- (138) SABATH (L.D.)
Considérations sur le problème des infections à *Pseudomonas aeruginosa* du tractus urinaire.
C.R. Symposium, New York (1969)
Excerpta Medica Foundation, Amsterdam
- (139) SABATH (L.D.), MACWALL (C.E.), STEIGBIGEL (N.H.), FINLAND (M.)
Synergistic penicillin combinations for treatment of human urinary tract infections.
Antimicrob. Ag. and Chemother. (1966) 149-155
- (140) SANFORD (J.P.), FAVOUR (C.B.), MAO (F.M.)
The emergence of antibiotic resistant Gram negative bacilli.
J. Lab. clin. med. (1955) 45, 540-545

- (141) SCHIMPF (S.), SATTERLEE (W.), YOUNG (V.M.), SERPICK (A.)
Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia.
New England J. med. (1971) 284, 1061-65
- (142) SCHOENTAL (R.)
The nature of the antibacterial agents present in *Pseudomonas pyocyanea* cultures.
Brit. J. Exp. Path. (1941) 22, 137-147
- (143) SMITH (T.M.), CHAMPION (M.C.), HAZARD (E.C.), LOWRY (L.), LEAVERTON (P.E.)
Single and combined antibiotics in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections.
Proc. 6th Int. Cong. Chemother. Vol 1 Tokyo 69
- (144) SMITH (C.B.), DANS (P.E.), WILFERT (J.N.), FINLAND (M.)
Use of gentamicin in combination with others antibiotics.
J. inf. Dis. (1969) 119, 370-377
- (145) SONNE (M.), JAWETZ (E.)
Combined action of carbenicillin and gentamicin on *Pseudomonas aeruginosa* in vitro.
Appl. Microb. (1969) 17, 893-896
- (146) STAHL (J.), GREINER (G.F.), LAVILLAUREIX (J.), BROGARD (J.M.),
CONRAUX (C.), COLLARD (M.)
Tolérance rénale et cochléo-vestibulaires de la gentamycine.
Etude comparative chez des sujets à fonction rénale normale et altérée.
C.R. Symposium, gentalline, Palma de M. (1969)
- (147) STANDIFORD (M.C.), KTND (A.C.), KIRBY (W.M.M.)
Laboratory and clinical studies of carbenicillin against Gram negative bacilli.
Antimicrob. ag. and Chemother. (1968) 286-291
- (148) STEERS (E.), FOLTZ (E.L.), GRAVES (B.S.)
Inocula replicating apparatus for routine testing of bacterial susceptibility to antibiotics.
Antibiotic and Chemotherapy (1959) 9, 307-311
- (149) STEG (A.), ABOLKER (P.)
Infections urinaires à pyocyaniques.
Revue Prat. (1962) 12, 1923-30
- (150) STRATFORD (R.C.)
The treatment of infections due to *Pseudomonas aeruginosa* with carbenicillin.
Med. J. Austr. (1968) 2, 890-895

- (151) STRATFORD (B.C.)
Traitement antibiotique de la septicémie chez les malades atteints de leucémie aigüe.
C.R. Symposium, New York (1969)
Excerpta Médica Foundation, Amsterdam
- (152) SUTHERLAND (R.), ROLINSON (G.N.)
Comparative antibacterial activities of carbenicillin and other broad spectrum antibiotics.
Proc. 6th Int. Cong. Chemother. Vol 1 Tokyo 69
- (153) SUZUKI (T.), HAYASHI (K.), FUSIKAWA (K.), TSUKAMOTO (K.)
The chemical structure of polymyxin E : The identities of polymyxin E₁ with colistin A and of the polymyxine E₂ with colistin B.
J. Biochem. Tokyo (1965) 57, 226-227
- (154) TALLGREN (L.G.), LLEWENDAHL (K.), KULBACK (B.)
The therapeutic success and nephrotoxicity of colistin in acute and chronic nephropathies with impaired renal function.
Acta med. Scand. (1965) 177, 717-727
- (155) THORNTON (G.F.), ANDRIOLE (V.T.),
Antibiotics sensitivities of non pigmented *Serratia marcescens* to gentamicin and carbenicillin.
J. inf. Dis. (1969) 119, 393-395
- (156) TURPIN (R.), VELU (H.)
Thérapeutique antibiotique.
Doin Edit. Paris (1957)
- (157) VACEK (V.), WAGNEROVA (M.)
On the problem of efficient antibiotic therapy of infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*.
Chemotherapy (1969) 14, 308-321
- (158) VAN ROOYEN (C.E.), ROSSI (J.F.), BETHUNE (G.W.), MAC DONALD (A.C.)
Bacteriological observations on carbenicillin in the control of *Pseudomonas aeruginosa* infections in burns.
Canad. med. Ass. J. (1967) 97, 1227-29
- (159) VERLIAC (F.)
Septicémies à bacille pyocyanique : symptômes et évolution.
Revue Prat. (1962) 12, 1877-87
- (160) VERON (M.)
Pseudomonas pigmentés.
Ann. Inst. Pasteur (1961) Supp. 6 16-42

- (161) VERON (M.)
Pouvoir pathogène actuel des *Pseudomonas*.
C.R. Symposium carbénicilline, Paris (1971)
- (162) VIC - DUPONT, DUVAL (J.), VACHON (F.), CARBON (C.)
Place actuelle de la gentamycine en pathologie infectieuse.
Presse méd. (1968) 76, 1307-10
- (163) VIC - DUPONT, LISSAC (J.), AMSTUTZ (Ph.)
L'infection à pyocyaniques en réanimation respiratoire.
Revue Prat. (1962) XII, 1909-20
- (164) VIC - DUPONT, MONSALLIER (J.F.), VACHON (F.), ROCHANT (H.)
Incidence rénales des traitements par le méthane-sulfonate de colistine. Etude portant sur 17 cas.
Bull. mém. Soc. méd. Hôp. Paris (1965) 116
- (165) VYMOLA (F.) HEJZLAR (M.) JEDLICKOVA (Z.), SEDMIDUBSKY (V.)
Carbenicillin : rational base for supporting dosage schedule in carbenicillin therapy.
Proc. 6th Int. Cong. Chemother. Vol 1 Tokyo
- (166) VYMOLA (F.) JENLICKOVA (Z.), HEJZLAR (M.), SULOVA (J.), SULA (L.)
BAROVA (V.)
Gentamicin : in vitro and in vivo effect on some microorganism
Proc. 6th Int. Cong. Chemother. Vol 1 Tokyo
- (167) WAGMAN (G.M.), ODEN (E.H.), WEINSTEIN (M.J.)
Differential chromatographic bioassay for the gentamicin complex.
- (168) WAISBREN (B.A.)
Experiences with the new antibiotic, gentamicin.
J. inf. Dis. (1969) 119, 518-27
- (169) WAISBREN (B.A.), STRELITZER (C.)
Cités par CHABBERT (Y.A.), COURTIEU (A.L.)
Ann. Inst. Pasteur (1966) 100 (Supp.6) 100-1
- (170) WASHINGTON (J.A.), RITTS (R.E.), MARTIN (W.J.)
In vitro susceptibility of Gram negative bacilli to gentamicin
Mayo Clin. Proceed. (1970) 45, 146-149

- {171} WATANAKUNAKORN (C.), PHAIR (J.P.), HAMBURGER (M.)
Increased resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to carbenicillin after reversion from spheroplast to rod form.
Inf. and Imm. (1970) 1, 427-430
- {172} WEINSTEIN (M.J.), LUEDEMANN (G.M.), ODFN (E.M.), MARQUEZ (J.A.)
Gentamicin, a new broad spectrum antibiotic complex.
Antimicrob. ag. and chemother (1963) 1-13
- {173} WERSALL (F.), LUNDQUIST (P.G.), BSORKROTH (B.)
Ototoxicity of gentamicin.
J. inf. Dis. (1969) 119, 410-416
- {174} WILLIAMS (T.W.), GLASGOW (N.W.)
In vitro activity of carbenicillin against Gram negative bacilli.
Antimicrob. ag. and chemother. (1968) 388
- {175} WRIGHT (S.S.), POTFF (K.G.), FINLAND (M.)
Cités par CHARBET (Y.A.), COURTIEU (A.L.)
Ann. Inst. Pasteur (1961) 100 (Supp.6) 10
- {176} YOURASSOWSKY (E.), MONSIEUR (R.)
The Kinetics of the action of carbenicillin on *Pseudomonas aeruginosa* in plasma.
Chemotherapy (1970) 15, 379-383

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
<u>INTRODUCTION</u>	8
<u>PREMIERE PARTIE</u> : Le bacille pyocyanique : Caractères généraux et comportement vis-à-vis des antibiotiques	13
<u>CHAPITRE I</u> : Rappel des caractères microbiologiques	14
<u>CHAPITRE II</u> : Rôle actuel en pathologie infectieuse	23
<u>CHAPITRE III</u> : Evolution et niveau actuel de la résistance aux antibiotiques	33
<u>DEUXIEME PARTIE</u> : Etude in vitro des antibiotiques actifs sur le bacille pyocyanique	44
<u>CHAPITRE I</u> : Matériel et méthodes	46
<u>CHAPITRE II</u> : Résultats obtenus avec les antibiotiques isolés	53
<u>CHAPITRE III</u> : Résultats obtenus avec les associations d'antibiotiques	74
<u>TROISIEME PARTIE</u> : Discussion générale	84
<u>CHAPITRE I</u> : Comparaison avec les travaux antérieurs	86
<u>CHAPITRE II</u> : Etude des données pharmacocinétiques	107
<u>CHAPITRE III</u> : Notions sur la toxicité relative des différents produits	135
<u>QUATRIEME PARTIE</u> : Résultats cliniques	142
<u>CONCLUSION</u>	153
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	157

VU ET PERMIS D'IMPRIMER,
Le recteur de l'Académie de Paris

D. GALET

1,
Le doyen de la Faculté de Médecine

M. RAPIN,

Vu,
Le président de Thèse

J.L. BEAUMONT,

